

# スチレン (CAS no. 100-42-5)

## 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

スチレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

### (1) 生殖影響

- Srivastava ら(1992)によって、スチレン 100、200mg/kg/day を1日齢から60日間(週6日)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、200mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量、精巣中精子数、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性、精巣中酸性フォスファターゼ活性の低値、精巣中ラクトースデヒドロゲナーゼ活性、精巣中グルコース-6-りん酸デヒドロゲナーゼ活性、精巣中 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性、精巣中 $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼ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

- Chamkhia ら(2006)によって、スチレン 600mg/kg/day を2～3ヶ月齢から10日間腹腔内投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体中精子濃度、運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値、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、精巣相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Takao ら(2000)によって、スチレン 5、50ppm(飲水中濃度)を5週齢から4週間飲水投与した雄 C57BL/6 マウスへの影響が検討されている。その結果として、5ppm以上のばく露群で脾臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)、50ppmのばく露群で血漿中遊離テストステロン濃度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

### (2) 発達及び神経影響

- Umemura ら(2005)によって、スチレン 140.2±8.9ppm(チャンバー内測定濃度)に8週齢から2週間(週5日、日毎9:00から17:00まで8時間)吸入ばく露した雌雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、雌血清中プロラクチン濃度の高値が認められたが、雄及び雌体重、雄及び雌増加体重、雄血清中プロラクチン濃度、雄及び雌血清中成長ホルモン濃度、雄及び雌血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、雌発情周期、雄及び雌脳内(視床下部、線条体、前頭葉、

海馬中)ホルモン(ドーパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバリニン酸、5-ヒドロキシトリプタミン、5-ヒドロキシインドール酢酸)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：不明(プロラクチン上昇)

### (3)疫学的調査

- Santini ら(2008)によって、スチレンについて、イタリア Liguria 州 La Spezia 市において(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化ボートを製造する工場の作業従事者男性 38 名(平均年齢  $46\pm 6.4$  歳、平均ばく露期間  $16.1\pm 7.3$  年、尿中スチレン代謝物濃度から推定される空气中スチレンばく露濃度の 8 時間加重平均 130ppm)及び非ばく露群として作業従事者 123 名(ばく露群が勤務する工場から 10km 圏内に勤務、平均  $47.6\pm 6.6$  歳)を対象に、ばく露と甲状腺軸影響との関連性について検討されている。その結果として、直線回帰分析(ピアソンの部分相関分析)において、尿中スチレン代謝物(マンデン酸+フェニルグリオキシル酸)濃度と血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比とに正の相関性が認められた。なお、ばく露群と非ばく露群との比較において、甲状腺結節発生率、自己免疫性甲状腺疾患発生率、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺容積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—甲状腺軸への作用

- Bergamaschi ら(1996)によって、スチレンについて、イタリアにおいて(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化プラスチック製造工場の作業従事者男性 33 名女性 20 名(平均年齢  $37.8\pm 11.6$  歳、平均勤続期間 9.3 年)及び非ばく露群としてブルーカラー労働従事者 60 名(平均年齢  $36.9\pm 8.7$  歳)を対象に、ばく露と神経化学的影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中ドーパミン- $\beta$ -ヒドロキシラーゼ活性の低値、男性及び女性血清中プロラクチン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

- Mutti ら(1984)によって、イタリアにおいて(実施年不詳)、ばく露群としてガラス繊維強化ボート及びサイロ製造工場の作業従事者女性 30 名(平均年齢  $28.6\pm 12.7$  歳、平均ばく露期間  $6.2\pm 4.6$  年、尿中スチレン代謝物濃度から推定される空气中スチレンばく露濃度の 8 時間加重平均 130ppm)及び非ばく露群として 30 名(平均年齢  $29.2\pm 10.5$  歳)を対象に、ばく露とドーパミン作動性隆起漏斗系影響との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中プロラクチン濃度、血清中ヒト成長ホルモン濃度の高値が認められた。直線回帰分析(ピアソンの部分相関分析)において、尿中スチレン代謝物(マンデン酸+フェニルグリオキシル酸)濃度と血清中プロラクチン濃度、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。

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

- Luderer ら(2004)によって、スチレンについて、米国において(実施年不詳)、強化プラスチック製造に係る 17 カ所における作業従事者男性 259 名(平均年齢 35.6 歳、血中スチレン平均濃度  $0.27\pm 0.02$ mg/L、作業域中スチレン平均濃度  $20.5\pm 1.6$ ppm)及び女性 43 名(平均年齢 37.7 歳、血中スチレン平均濃度  $0.13\pm 0.02$ mg/L、作業域中スチレン平均濃度  $11.5\pm 2.0$ ppm)を対象に、ばく露と血清中プロラクチ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、多重線形回帰分析において、急性ばく露(血中スチレン濃度)と血清中プロラクチン濃度とに正の相関性が認められた。なお、慢性ばく露(時間加重作業域中スチレン濃度)と血清中プロラクチン濃度と

の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—生殖腺軸への作用

- Kolstad ら(1999)によって、スチレンについて、デンマークにて1994年10月から1995年2月にかけて、ばく露群としてガラス繊維強化プラスチック製風車部品工場の作業従事者男性23名(平均年齢27.5歳、尿中マンデル酸平均濃度 $65.9 \pm 73.8$ mg/g クレアチニン)及び非ばく露群として農業従事者男性21名(平均年齢39.0歳)を対象に、ばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、精液中精子濃度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

## 参考文献

- Ohtani H, Ichikawa Y, Iwamoto E and Miura I (2001) Effects of styrene monomer and trimer on gonadal sex differentiation of genetic males of the frog *Rana rugosa*. *Environmental Research*, 87 (3), 175-180.
- Srivastava S, Seth PK, and Srivastava SP (1992) Effect of styrene on testicular enzymes of growing rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 30 (5), 399-401.
- Chamkhia N, Sakly M and Rhouma KB (2006) Male reproductive impacts of styrene in rat. *Toxicology and Industrial Health*, 22 (8), 349-355.
- Takao T, Nanamiya W, Nazarloo HP, Asaba K and Hashimoto K (2000) Possible reproductive toxicity of styrene in peripubertal male mice. *Endocrine Journal*, 47 (3), 343-347.
- Beliles RP, Butala JH, Stack CR and Makris S (1985) Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (5), 855-868.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Carney E, Yarrington JT and Stump DG (2005) Two generation reproduction study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 74 (3), 211-220.
- Husain R, Srivastava SP and Seth PK (1985) Some behavioral effects of early styrene intoxication in experimental animals. *Archives of Toxicology*, 57 (1), 53-55.
- Daston GP, Overmann GJ, Taubeneck MW, Lehman-McKeeman LD, Rogers JM and Keen CL (1991) The role of metallothionein induction and altered zinc status in maternally mediated developmental toxicity: comparison of the effects of urethane and styrene in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110 (3), 450-463.
- Umemura T, Kurahashi N, Kondo T, Katakura Y, Sata F, Kawai T and Kishi R (2005) Acute effects of styrene inhalation on the neuroendocrinological system of rats and the different effects in male and female rats. *Archives of Toxicology*, 79 (11), 653-659.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, Roberts LS, Hellwig J, Maurissen J, Beck MJ, Radovsky A, and Stump DG (2005) Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in Crl-CD rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 74 (3), 221-232.
- 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.

Santini F, Mantovani A, Cristaudo A, Rago T, Marsili A, Buselli R, Mignani A, Ceccarini G, Bastillo R, Taddei D, Ricco I, Vitti P and Pinchera A (2008) Thyroid function and exposure to styrene. *Thyroid*, 18 (10), 1065-1069.

Bergamaschi E, Mutti A, Cavazzini S, Vettori MV, Renzulli FS and Franchini I (1996) Peripheral markers of neurochemical effects among styrene-exposed workers. *Neurotoxicology*, 17 (3-4), 753-759.

Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G and Franchini I (1984) Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 10 (4), 225-228.

Luderer U, Tornero-Velez R, Shay T, Rappaport S, Heyer N and Echeverria D (2004) Temporal association between serum prolactin concentration and exposure to styrene. *Occupational and Environmental Medicine*, 61 (4), 325-333.

Kolstad HA, Bonde J, Spano M, Giwercman A, Zschiesche W, Kaae D, Larsen S and Roeleveld N (1999) Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 72 (3), 135-141.

Jelnes JE (1988) Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reproductive Toxicology*, 2 (3-4), 209-212.

Welp E, Partanen T, Kogevinas M, Andersen A, Bellander T, Biocca M, Coggon D, Fontana V, Kolstad H, Lundberg I, Lyng E, Spence A, Ferro G, Boffetta P and Saracci R (1996) Exposure to styrene and mortality from nonmalignant diseases of the genitourinary system. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health*, 22 (3), 223-226.

Kolstad HA, Bisanti L, Roeleveld N, Baldi R, Bonde JP, Joffe M and Asclepios (2000) Time to pregnancy among male workers of the reinforced plastics industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 26 (4), 353-358.

(平成 27 年度第 2 回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)