

トリクロロホン (DEP) (CAS no. 52-68-6)

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

トリクロロホ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、魚類の肝臓への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、プロゲステロン産生阻害を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Xu ら(2012)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent、90%) 500、1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に6ヶ月齢から30日間ばく露したヨーロッパナ(Carassius carassius)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中インスリン濃度の高値、1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中トリグリセリド濃度、肝臓中肝臓中ホルモン感受性リパーゼ活性の低値、肝臓中トリグリセリド濃度の有意な高値、2,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中cAMP濃度の低値、2,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中超低比重リポ蛋白質濃度、肝臓中アポリポ蛋白質B100濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：魚類の肝臓への影響

(2) ライディッヒ細胞への影響

- Hong ら(2007a)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent、99.5%) 0.04、0.2、1、5、25 μM (=10.3、51.4、257、1,290、6,440 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間(共存物質がある場合は更に共存下4時間)ばく露したマウスライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、0.04 μM (=10.3 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でP450scc蛋白質相対発現量、P450scc mRNA相対発現量、StAR蛋白質相対発現量の有意な低値、0.2 μM (=51.4 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でP450scc比活性(基質として22R-ヒドロキシコレステロール共存下)、プロゲステロン産生量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下、ホルスコリン共存下、又はコレラトキシン共存下)の低値、1 μM (=257 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でStAR mRNA相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、cAMP産生量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下)、3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性(基質としてプレグネロン共存下)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：プロゲステロン産生阻害

(3) 顆粒膜黄体細胞への影響

- Hong ら(2007b)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent、99.5%) 1、5、25、125 μM (=257、1,290、6,440、32,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間(共存物質がある場合は共存下で24

時間)ばく露したヒト顆粒膜黄体細胞 hGLC(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、 $1\ \mu\text{M}(=253\ \mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で *StAR* mRNA 相対発現量(卵胞刺激ホルモン 200ng/mL 共存下)の低値、 $5\ \mu\text{M}(=1,290\ \mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で *StAR* mRNA 相対発現量(トリクロルホン単独)の低値、 $25\ \mu\text{M}(=6,440\ \mu\text{g/L})$ 以上の濃度区でプロゲステロン産生量(トリクロルホン単独、卵胞刺激ホルモン共存下、又は 8-ブロモ-cAMP 共存下)の低値が認められた。なお、生存率、cAMP 産生量(トリクロルホン単独、卵胞刺激ホルモン共存下)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：プロゲステロン産生阻害

参考文献

- Sinha AK, Vanparys C, de Boeck G, Kestemont P, Wang N, Nguyen PT, Scippo ML, de Coen W and Robbens J (2010) Expression characteristics of potential biomarker genes in Tra catfish, *Pangasianodon hypophthalmus*, exposed to trichlorfon. *Comparative Biochemistry and Physiology: Part D, Genomics & Proteomics*, 5 (3), 207-216.
- Xu W, Liu W, Shao X, Jiang G and Li X (2012) Effect of trichlorfon on hepatic lipid accumulation in crucian carp *Carassius auratus gibelio*. *Journal of Aquatic Animal Health*, 24 (3), 185-194.
- Ding G, Zhou S, Tian Y, Gao Y and Shi R (2011) Effects of trichlorfon on maternal estrous cycle, oocyte maturation, and near-term fetal developmental outcome in mice. *Industrial Health*, 49 (5), 619-625.
- Alia M, Anton FA, Gil A and Alvarez MC (1996) Embryotoxicity and teratogenicity of trichlorphon on Wistar rats. *Journal of Environmental Science and Health Part a Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 31 (5), 1141-1148.
- Tian Y, Dai F, Shen L, Feng Y, Gao Y, Xu L, Han S and Shen X (2009) The effects of trichlorfon on maternal reproduction and mouse embryo development during organogenesis. *Industrial Health*, 47 (3), 313-318.
- Astroff AB, Freshwater KJ and Eigenberg DA (1998) Comparative organophosphate-induced effects observed in adult and neonatal Sprague-Dawley rats during the conduct of multigeneration toxicity studies. *Reproductive Toxicology*, 12 (6), 619-645.
- Berge GN, Fonnum F, Soli NE and Sognen E (1987a) Neurotoxicological examination of the piglet brain after prenatal and postnatal exposure to trichlorfon. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 28 (3-4), 313-320.
- Berge GN, Fonnum F and Brodal P (1987b) Neurotoxic effects of prenatal trichlorfon administration in pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 28 (3-4), 321-332.
- Hjelde T, Mehl A, Schanke TM and Fonnum F (1998) Teratogenic effects of trichlorfon (Metrifonate) on the guinea-pig brain. Determination of the effective dose and the sensitive period. *Neurochemistry International*, 32 (5-6), 469-477.
- Berge GN, Nafstad I and Fonnum F (1986) Prenatal effects of trichlorfon on the guinea pig brain. *Archives of Toxicology*, 59 (1), 30-35.
- Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA and Fonnum F (1994) The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochemical Research*, 19 (5), 569-574.
- Hong X, Qu J, Wang Y, Sun H, Song L, Wang S and Wang X (2007a) Study on the mechanism of

trichlorfon-induced inhibition of progesterone synthesis in mouse leydig tumor cells (MLTC-1). *Toxicology*, 234 (1-2), 51-58.

Hong X, Qu J, Chen J, Cheng S, Wang Y, Song L, Wang S, Liu J and Wang X (2007b) Effects of trichlorfon on progesterone production in cultured human granulosa-lutein cells. *Toxicology in Vitro*, 21 (5), 912-918.

Yin H, Cukurcam S, Betzendahl I, Adler ID and Eichenlaub-Ritter U (1998) Trichlorfon exposure, spindle aberrations and nondisjunction in mammalian oocytes. *Chromosoma*, 107 (6-7), 514-522.

(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)