

フルタミド (CAS no. 13311-84-7)

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

フルタミド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、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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、ホルモン産生への影響及び脱皮ホルモン様作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響(甲殻類)

- Andersen ら(2001)によって、フルタミド(設定濃度不詳)に5日間ばく露したカイアシ類アカルチア属の一種(*Acartia tonsa*)の卵への影響が検討されている。その結果として、EC₅₀値 480µg/Lの濃度でノープリウス幼生からコペポダイトへの変態率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン様作用

(2) 生態影響(魚類)

- Katsiadaki ら(2006)によって、フルタミド1、10、50、125、250、500µg/L(設定濃度)に6ヶ月齢以上から3週間ばく露(ジヒドロテストステロン5µg/Lを同時ばく露)した雌イトヨ(*Gasterosteus aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L以上のばく露区で体重当りのスピギン濃度の低値が認められた。

また、フルタミド25、250µg/L(設定濃度)に6ヶ月齢以上から3週間ばく露(17 α -メチルテストステロン0.5µg/Lを同時ばく露)した雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、25µg/L以上のばく露区で体重当りのスピギン濃度の低値が認められた。

また、フルタミド1、10、50、125、250、500µg/L(設定濃度)に6ヶ月齢以上から3週間ばく露(ジヒドロテストステロン5µg/Lを同時ばく露)した雄イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、50µg/L以上のばく露区で体重当りのスピギン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Chakrabarty ら(2012)によって、フルタミド33µg/L(設定濃度)に孵化後50日齢から50日間ばく露した雌ウォーキングキャットフィッシュ(*Clarias batrachus*)への影響が検討されている。その結果として、未成熟卵母細胞存在率の低値、前卵黄形成期卵母細胞存在率、血漿中エストラジオール濃度、卵巣中アロマターゼ比活性、卵巣アロマターゼ cyp19a1a mRNA 卵巣中相対発現量、卵巣関連因子 FOXL2 mRNA 卵巣中相対発現量、オーファン核受容体 Ad4BP/SF-1 mRNA 卵巣中相対発現量、ステロイド産生急性調節タンパク質 StAR mRNA 卵巣中相対発現量、性腺

刺激ホルモン放出ホルモン GnRH mRNA 脳中相対発現量、トリプトファンヒドロキシラーゼ tph2 mRNA 脳中相対発現量、脳アロマトラーゼ cyp19a1b mRNA 脳中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：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Rajakumar ら(2012)によって、フルタミド 33 μ g/L(設定濃度)に孵化後 50 日齢から 50 日間ばく露した雄ウォーキングキャットフィッシュ(*C. batrachus*)への影響が検討されている。その結果として、精巣関連因子 dmrt1 mRNA 精巣中相対発現量、精巣関連因子 sax9a mRNA 精巣中相対発現量、精巣関連因子 wt1 mRNA 精巣中相対発現量、オーファン核受容体 nr2c1 mRNA 精巣中相対発現量、オーファン核受容体 Ad4BP/SF-1 mRNA 精巣中相対発現量、ステロイド産生急性調節タンパク質 StAR mRNA 精巣中相対発現量、ステロイド産生酵素 11 β -hsd2 mRNA 精巣中相対発現量、ステロイド産生酵素 17 β -hsd12 mRNA 精巣中相対発現量、ステロイド産生酵素 p450c17 mRNA 精巣中相対発現量、ナマズ性腺刺激ホルモン放出ホルモン cfGnRH mRNA 脳中相対発現量、トリプトファンヒドロキシラーゼ thh2 mRNA 脳中相対発現量、精巣体指数、精巣中生殖細胞に占める一次精原細胞存在率、精巣中生殖細胞に占める精母細胞存在率の低値、精巣中生殖細胞に占める分化精原細胞存在率、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、視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

- Garcia-Reyero ら(2009)によって、フルタミド 50、150、500 μ g/L に 48 時間ばく露した成熟雌ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、50 μ g/L 以上のばく露区で血漿中エストラジオール濃度の低値が認められた。

また、フルタミド 500 μ g/L に 48 時間ばく露した成熟雌ファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されている。その結果として黄体形成ホルモン mRNA 卵巣中相対発現量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

- Jolly ら(2009)によって、フルタミド 5、25、50、75、100、250 μ g/L(設定濃度)に 21 日間ばく露(ジヒドロテストステロン 5 μ g/L を同時ばく露)した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、50 μ g/L 以上のばく露区で体重当りのスピギン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Sebire ら(2008)によって、フルタミド 100、500、1,000 μ g/L(設定濃度)に 21 間ばく露した成熟雌雄イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、100 μ g/L 以上のばく露区で、雄巣作り行動(巣を完成させた、または作成途上の)個体率、ばく露 19 日後の雄求愛行動(雌への接近時間)、ばく露 19 日後の雄求愛行動(ジグザグ行動繰り返し回数)の低値、500 μ g/L 以上のばく露区で、雄巣作り行動(穴掘行動を示す)個体率、雄体重当りのスピギン濃度、ばく露 19 日後の雄求愛行動(背中突き刺し行動回数)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Filby ら(2007)によって、フルタミド 320 μ g/L(設定濃度)に孵化後 150 日齢から 21 日間ばく露した雌雄ファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、性発達及び生殖関連蛋白質 AMH mRNA 精巣中相対発現量、性発達及び生殖関連蛋白質 Vasa mRNA 精巣中相対発現量、性発達及び生殖関連蛋白質 DMRT1 mRNA 精巣中相対発現量、成長ホルモン受容体 mRNA 肝臓中相対発現量、インシュリン様成長因子 IGF-1 mRNA 肝

臓中相対発現量、インシュリン様成長因子 IGF-1 受容体 mRNA 精巣中相対発現量、グルココルチコイド受容体 mRNA 精巣中相対発現量の低値、エストロゲン受容体 β mRNA 精巣中相対発現量、エストロゲン受容体 γ mRNA 精巣中相対発現量、性ステロイド産生酵素 CYP19A mRNA 精巣中相対発現量、性ステロイド産生酵素 CYP19B mRNA 精巣中相対発現量、性ステロイド産生酵素 11 β -HSD2 mRNA 精巣中相対発現量の高値が認められた。雌において、生殖腺体指数、アンドロゲン受容体 mRNA 肝臓中相対発現量、エストロゲン受容体 α mRNA 卵巣中相対発現量、アンドロゲン受容体 mRNA 卵巣中相対発現量、性発達及び生殖関連蛋白質 SF-1 mRNA 卵巣中相対発現量、成長ホルモン受容体 mRNA 肝臓中相対発現量、インシュリン様成長因子 IGF-1 mRNA 肝臓中相対発現量、インシュリン様成長因子 IGF-1 受容体 mRNA 肝臓中相対発現量、甲状腺ホルモン受容体 α mRNA 肝臓中相対発現量、甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 肝臓中相対発現量の低値、血漿中ビテロゲニン濃度、性ステロイド産生酵素 CYP19B mRNA 卵巣中相対発現量、性ステロイド産生酵素 11 β -HSD2 mRNA 卵巣中相対発現量、成長ホルモン mRNA 卵巣中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

- Jensen ら(2004)によって、フルタミド 62.7 \pm 5.9、651 \pm 45.0 μ g/L(実測濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されている。その結果として、651 μ g/L のばく露区で累積産卵数の低値、雌雄の血漿中ビテロゲニン濃度、雌の血漿中テストステロン濃度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

- Panter ら(2004)によって、フルタミド 95.3 \pm 1.6、320.4 \pm 7.7、938.6 \pm 31.3 μ g/L に 14 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されている。その結果として、95.3 μ g/L 以上のばく露区で雌の血漿中ビテロゲニン濃度の高値、938.6 μ g/L のばく露区で雄の第二次性徴乳頭状小突起数の低値が認められた。

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

(3) 生態影響(両生類)

- Massari ら(2010)によって、フルタミド 2.76 μ g/L に 4 週間ばく露した成熟雌雄アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、雌雄の脳下垂体中アロマターゼ mRNA 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：ホルモン産生への影響

- Cevasco ら(2008)によって、フルタミド 2.76 μ g/L に 4 週間ばく露した成熟雌雄アフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、雄の精細管直径の低値、雄の精原細胞数の高値、雌の閉鎖卵胞存在率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

- van Wyk ら(2003)によって、フルタミド 100mg/kg/week を 4 週間腹腔内投与した成熟雄アフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、繁殖腺(母指隆起)上皮厚の低値、繁殖腺(母指隆起)面積の低値、血漿中テストステロン濃度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

(4) 生殖影響

- Omezzine ら(2003)によって、フルタミド 0.4、2、10mg/kg/day を妊娠 6 日目から出産前日(妊娠 21 又は 22 日目)まで経口投与した SD ラットが出産した 90 日齢雄仔動物への影響が検討さ

れている。その結果として、0.4mg/kg/day 以上のばく露群で精細管中アポトーシス精子細胞数、精巣中カスパーゼ 3 mRNA 相対発現量、精巣中プロカスパーゼ 3 相対発現量、精巣中カスパーゼ 3 相対発現量、精巣中カスパーゼ 6 mRNA 相対発現量、精巣中プロカスパーゼ 6 相対発現量、精巣中カスパーゼ 6 相対発現量の高値が認められた。

また、フルタミド 10mg/kg/day を 3 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、精細管中アポトーシス生殖細胞数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

- Svensson(2012)によって、フルタミド 50mg/kg/day を 7 日間皮下投与した雄 Wistar ラット(8～9 週齢に空 silastic capsule 埋設処置を実施し 3 週間後から投与開始)への影響が検討されている。その結果として、電気ショック回避行動試験(modified Vogel's conflict model)におけるショック許容回数の高値が認められた。

また、フルタミド 50mg/kg/day を 7 日間皮下投与した雄 Wistar ラット(8～9 週齢にジヒドロテストステロン含有 silastic capsule 埋設処置を実施し 3 週間後から投与開始)への影響が検討されている。その結果として、電気ショック回避行動試験(modified Vogel's conflict model)におけるショック許容回数の高値が認められた。

また、フルタミド 50mg/kg/day を 8 日間皮下投与した雄 Wistar ラット(8～9 週齢に空 silastic capsule 埋設処置を実施し 3 週間後から投与開始)への影響が検討されている。その結果として、前立腺絶対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

参考文献

- Andersen HR, Wollenberger L, Halling-Sørensen B and Kusk KO (2001) Development of copepod nauplii to copepodites - A parameter for chronic toxicity including endocrine disruption. *Environmental Toxicological Chemistry*, 20 (12), 2821-2829.
- Haeba MH, Hilscherova K, Mazurova E and Blaha L (2008) Selected endocrine disrupting compounds (vinclozolin, flutamide, ketoconazole and dicofol): Effects on survival, occurrence of males, growth, molting and reproduction of *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research International*, 15 (3), 222-227.
- Katsiadaki I, Morris S, Squires C, Hurst MR, James JD and Scott AP (2006) Use of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) as a sensitive *in vivo* test for detection of environmental antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, 114 Suppl 1, 115-121.
- Chakrabarty S, Rajakumar A, Raghuvver K, Sridevi P, Mohanachary A, Prathibha Y, Bashyam L, Dutta-Gupta A and Senthilkumaran B (2012) Endosulfan and flutamide, alone and in combination, target ovarian growth in juvenile catfish, *Clarias batrachus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 155 (3), 491-497.
- Rajakumar A, Singh R, Chakrabarty S, Muruganankumar R, Laldinsangi C, Prathibha Y, Sudhakumari CC, Dutta-Gupta A and Senthilkumaran B (2012) Endosulfan and flutamide impair testicular development in the juvenile Asian catfish, *Clarias batrachus*. *Aquatic Toxicology*, 110-111, 123-132.
- Garcia-Reyero N, Villeneuve DL, Kroll KJ, Liu L, Orlando EF, Watanabe KH, Sepulveda MS, Ankley GT and Denslow ND (2009) Expression signatures for a model androgen and antiandrogen in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) ovary. *Environmental Science and Technology*, 43 (7), 2614-2619.
- Jolly C, Katsiadaki I, Morris S, Le Belle N, Dufour S, Mayer I, Pottinger TG and Scott AP (2009) Detection of the anti-androgenic effect of endocrine disrupting environmental contaminants using *in vivo* and *in vitro* assays in the three-spined stickleback. *Aquatic Toxicology*, 92 (4), 228-239.
- Sebire M, Allen Y, Bersuder P and Katsiadaki I (2008) The model anti-androgen flutamide suppresses the expression of typical male stickleback reproductive behaviour. *Aquatic Toxicology*, 90 (1), 37-47.
- Filby AL, Thorpe KL, Maack G and Tyler CR (2007) Gene expression profiles revealing the mechanisms of anti-androgen- and estrogen-induced feminization in fish. *Aquatic Toxicology*, 81 (2), 219-231.
- Jensen KM, Kahl MD, Makynen EA, Korte JJ, Leino RL, Butterworth BC and Ankley GT (2004) Characterization of responses to the antiandrogen flutamide in a short-term reproduction assay with the fathead minnow. *Aquatic Toxicology*, 70 (2), 99-110.

- Panter GH, Hutchinson TH, Hurd KS, Sherren A, Stanley RD and Tyler CR (2004) Successful detection of (anti-)androgenic and aromatase inhibitors in pre-spawning adult fathead minnows (*Pimephales promelas*) using easily measured endpoints of sexual development. *Aquatic Toxicology*, 70 (1), 11-21.
- Ankley GT, Defoe DL, Kahl MD, Jensen KM, Makynen EA, Miracle A, Hartig P, Gray LE, Cardon M and Wilson V (2004) Evaluation of the model anti-androgen flutamide for assessing the mechanistic basis of responses to an androgen in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Science and Technology*, 38 (23), 6322-6327.
- Nozaka T, Abe T, Matsuura T, Sakamoto T, Nakano N, Maeda M and Kobayashi K (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disrupters using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Sciences*, 11 (2), 99-121.
- Jensen KM and Ankley GT (2006) Evaluation of a commercial kit for measuring vitellogenin in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 64 (2), 101-105.
- Massari A, Urbatzka R, Cevasco A, Canesi L, Lanza C, Scarabelli L, Kloas W and Mandich A (2010) Aromatase mRNA expression in the brain of adult *Xenopus laevis* exposed to Lambro River water and endocrine disrupting compounds. *General and Comparative Endocrinology*, 168 (2), 262-268.
- Cevasco A, Urbatzka R, Bottero S, Massari A, Pedemonte F, Kloas W and Mandich A (2008) Endocrine disrupting chemicals (EDC) with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: II. Effects on gonad histomorphology. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 147 (2), 241-251.
- van Wyk JH, Pool EJ and Leslie AJ (2003) The effects of anti-androgenic and estrogenic disrupting contaminants on breeding gland (nuptial pad) morphology, plasma testosterone levels, and plasma vitellogenin levels in male *Xenopus laevis* (African clawed frog). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 44 (2), 247-256.
- Behrends T, Urbatzka R, Krackow S, Elepfandt A and Kloas W (2010) Mate calling behavior of male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*) is suppressed by the antiandrogenic endocrine disrupting compound flutamide. *General and Comparative Endocrinology*, 168 (2), 269-274.
- Knechtges PL, Sprando RL, Porter KL, Brennan LM, Miller MF, Kumsher DM, Dennis WE, Brown CC and Clegg ED (2007) A novel amphibian tier 2 testing protocol: a 30-week exposure of *Xenopus tropicalis* to the antiandrogen flutamide. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26 (3), 555-564.
- Urbatzka R, Bottero S, Mandich A, Lutz I and Kloas W (2007) Endocrine disrupters with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: I. Effects on sex steroid levels and biomarker expression. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology &*

Pharmacology, 144 (4), 310-318.

Urbatzka R, Lutz I, Opitz R and Kloas W (2006) Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and gonadotropin releasing hormone mRNA expression of *Xenopus laevis* in response to endocrine disrupting compounds affecting reproductive biology. *General and Comparative Endocrinology*, 146 (2), 119-125.

Sassoon D and Kelley DB (1986) The sexually dimorphic larynx of *Xenopus laevis*: development and androgen regulation. *American Journal of Anatomy*, 177 (4), 457-472.

Omezzine A, Chater S, Mauduit C, Florin A, Tabone E, Chuzel F, Bars R and Benahmed M (2003) Long-term apoptotic cell death process with increased expression and activation of caspase-3 and -6 in adult rat germ cells exposed *in utero* to flutamide. *Endocrinology*, 144 (2), 648-661.

Svensson AI (2012) Flutamide treatment induces anxiolytic-like behavior in adult castrated rats. *Pharmacological Reports*, 64 (2), 275-281.

Gangula PR, Reed L and Yallampalli C (2005) Antihypertensive effects of flutamide in rats that are exposed to a low-protein diet *in utero*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192 (3), 952-960.

Ji YK, Lee GS, Choi KC and Jeung EB (2006) Anti-progestogenic effect of flutamide on uterine expression of calbindin-D9k mRNA and protein in immature mice. *Reproductive Toxicology*, 22 (4), 694-701.

Ahmadiani A, Mandgary A and Sayyah M (2003) Anticonvulsant effect of flutamide on seizures induced by pentylentetrazole: involvement of benzodiazepine receptors. *Epilepsia*, 44 (5), 629-635.

(平成 26 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 参考資料 2-3 より抜粋)