

プロピコナゾール (CAS no. 60207-90-1)

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

**：USEPA EDSP において指摘された作用

プロピコナゾール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、ステロイド合成経路への作用、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、アロマターゼ活性への影響、ステロイド産生への影響を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Skolness ら(2013)によって、プロピコナゾール 5.8±0.04、53±0.2、563±6.5、1,056±6.0µg/L(測定濃度)に5～6ヶ月齢以上から14日間ばく露した雌雄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、5.8µg/L以上のばく露区で雌肝臓中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量の高値、5.8、53、563µg/Lのばく露区で雌血漿中コレステロール濃度の低値、5.8、563、1,056µg/Lのばく露区で累積産卵数の低値、雌卵巣中卵胞刺激ホルモン受容体(*fshr*) mRNA 相対発現量の高値、53µg/L以上のばく露区で雌血漿中ビテロゲニン濃度の低値、53、1,056µg/Lのばく露区で雄精巣テストステロン産生速度の低値、563µg/L以上のばく露区で雌血漿中17β-エストラジオール濃度、雌卵巣及び肝臓中 HMG-CoA レダクターゼ(*hmgr*) mRNA 相対発現量、雌卵巣中 *cyp51* mRNA 相対発現量、雄肝臓中ファルネシル二りん酸シクターゼ(*fdps*) mRNA 相対発現量の低値、雌雄の生殖腺体指数、雌卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、雌卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、雌卵巣中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp11a1* mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp3a* mRNA 相対発現量の高値、563µg/Lのばく露区で雌卵巣17β-エストラジオール産生速度、雄精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量の高値、1,056µg/Lのばく露区で雄肝臓中 HMG-CoA レダクターゼ(*hmgr*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中脂肪酸シクターゼ(*fasn*) mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp51* mRNA 相対発現量の低値、雌卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、雌肝臓中 *cyp3a* 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：ステロイド合成経路への作用

(2) 生殖影響

- Taxvig ら(2008)によって、プロピコナゾール 50mg/kg/day を妊娠7日目から妊娠21日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物血清中17α-ヒドロキシプロゲステロン濃度、雄胎仔体重の高値が認められた。なお、母動物体重、同腹着床数、同腹生存胎仔数、着床後胚消失率、後期胚消失率、早期胚消失率、雄胎仔性比、雄及び雌

肛門生殖突起間距離、雄及び雌肛門生殖突起間距離体重補正值、母動物血漿中プロゲステロン濃度、母動物血漿中テストステロン濃度、母動物血漿中 17β -エストラジオール濃度、雄胎仔精巣中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中プロゲステロン濃度、雄胎仔精巣テストステロン産生能、雄胎仔精巣プロゲステロン産生能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

(3) 発達影響

- Goetz ら(2007)によって、プロピコナゾール 100、500、2,500ppm(餌中濃度)を妊娠6日目から哺育終了まで混餌投与(雄仔動物については離乳後92日齢まで投与継続)した Wistar/Han ラットへの影響(雄仔動物について試験)が検討されている。その結果として、100ppm のばく露群で脳相対重量(22日齢)の低値、100、500ppm のばく露群で脳相対重量(50日齢)の低値、500ppm 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の高値(92~99日齢)、500ppm のばく露群で脳相対重量(92日齢)の低値、2,500ppm のばく露群で体重(22~92日齢)の低値、肛門生殖突起間距離(AGD、0日齢)、肝臓相対重量(1、50、92日齢)、肝臓絶対重量(50日齢)、精巣相対重量(22、50日齢)、肝臓での病理的所見発生率(50、92日齢)の高値が認められた。なお、生存率(0日齢と思われる)、包皮分離日、前立腺絶対及び相対重量(92日齢)、精巣上体絶対・相対重量(92日齢)、精嚢絶対及び相対重量(92日齢)、下垂体相対重量(22、50、92日齢)には影響は認められなかった。

更に上記雄仔動物(78日齢)と非ばく露雌との交配試験が検討されているが、受精率、妊孕率、出産率、着床後胚消失率、正常形態精子率、精子運動速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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(4) 肝臓影響

- Wolf ら(2006)によって、プロピコナゾール 5.5 ± 1.1 、 26.2 ± 4.5 、 128.5 ± 24.3 mg/kg/day(餌中濃度100、500、2,500ppm に相当)を7週齢から4日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.5mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓ミクロソームの PROD 活性の高値、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓ミクロソームの EROD 活性、肝臓ミクロソームの MROD 活性の高値、128.5mg/kg/day のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、肝臓での病理学的所見発生率、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)(この群のみ試験)、血清中コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、血清中トリヨードサイロニン濃度、甲状腺細胞増殖率(この群のみ試験)、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)には影響は認められなかった。

また、プロピコナゾール 5.5 ± 1.1 、 26.2 ± 4.5 、 128.5 ± 24.3 mg/kg/day(餌中濃度100、500、2,500ppm に相当)を7週齢から30日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓ミクロソームの PROD 活性、肝臓ミクロソームの MROD 活性の高値、128.5mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度、甲状腺細胞増殖率(この群のみ試験)の低値、肝臓での病理学的所見発生率、肝臓ミクロソームの EROD 活性、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)活性(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、血清中

コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)には影響は認められなかった。

また、プロピコナゾール 5.5±1.1、26.2±4.5、128.5±24.3mg/kg/day(餌中濃度 100、500、2,500ppm に相当)を7週齢から90日間混餌投与した雄 Wistar/Han ラットへの影響が検討されている。その結果として、26.2mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓ミクロソームの PROD 活性の高値、128.5mg/kg/day の群で肝臓ミクロソームの MROD 活性、肝臓中ウリジン二りん酸グルクロニルトランスフェラーゼ(UDPGT)活性(この群のみ試験)の高値が認められた。なお、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、肝臓での病理学的所見発生率、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓ミクロソームの EROD 活性、肝臓細胞増殖率(この群のみ試験)、甲状腺細胞増殖率(この群のみ試験)、血清中コレステロール濃度(この群のみ試験)、血清中トリグリセリド濃度(この群のみ試験)、血清中高比重リポ蛋白質濃度(この群のみ試験)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—甲状腺軸への作用

- Martin ら(2007)によって、プロピコナゾール 300mg/kg/day を5日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、肝臓中 *Dio3* mRNA 相対発現量の低値、血清中コレステロール濃度、肝臓中 *Cpt1a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Cyp3a3* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Nqo1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Serpinal* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓中 *Cyp4a14* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Cyp2b3* mRNA 相対発現量、血清中総テストステロン濃度、血清中総トリヨードサイロニ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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

(5) エストロゲン作用

- Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~100µM(=0.0342~34,200µg/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、5µM(=855µg/L)以上の濃度区、EC₅₀値 12µM(=4,100µg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。
- Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.001~150µM(=0.342~51,300µg/L)の濃度に6日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、12.5~50µM(=4,280~17,100µg/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

(6) 抗エストロゲン作用

- Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.001~150µM(=0.342~51,300µg/L)の濃度に6日間ばく露(17β-エストラジオール 10pM 共存下)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、IC₅₀値 55µM(=18,810µg/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

(7) 抗アンドロゲン作用

- Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール 0.0001~10µM(=0.0342~3,420µg/L)の濃度に20時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はジヒドロテストステロン 25pM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(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、 $2\mu\text{M}(=684\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区、 IC_{50} 値 $2.8\mu\text{M}(=958\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール $0.025\sim 50\mu\text{M}(=8.55\sim 17,100\mu\text{g/L})$ の濃度にはばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(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、 $12.5\mu\text{M}(=4,280\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区、 IC_{50} 値 $18\mu\text{M}(=6,160\mu\text{g/L})$ の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、プロピコナゾール $0.001\sim 150\mu\text{M}(=0.342\sim 51,300\mu\text{g/L})$ の濃度に6日間ばく露(テストステロン $1\mu\text{M}$ 共存下)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、 IC_{50} 値 $32\mu\text{M}(=10,900\mu\text{g/L})$ の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

- Taxvig ら(2008)によって、プロピコナゾール $50, 100, 150\text{mg/kg/day}$ を7日目経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.5g/kg/day を7日目皮下内投与)した精巣摘出雄 Wistar ラットへの影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、 50mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺中オルニチンデカルボキシラーゼ mRNA 相対発現量の低値、 100mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量の高値、 150mg/kg/day のばく露群で血清中卵胞刺激ホルモン濃度の有意な高値が認められた。なお、前立腺中 PBP(前立腺結合蛋白質)mRNA 相対発現量、前立腺中 complement component 3 mRNA 相対発現量、前立腺中 TRPM-2(テストステロン抑制前立腺メッセージ 2) mRNA 相対発現量、体重、前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、尿道球腺絶対重量、下垂体絶対重量、甲状腺絶対重量、腎臓絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中サイロキシ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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(8) アロマターゼ活性への影響

- Kjeldsen ら(2013)によって、プロピコナゾール $0.001\sim 100\mu\text{M}(=0.342\sim 34,200\mu\text{g/L})$ の濃度に20時間(18時間、更に基質添加後2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、 $0.1, 1\mu\text{M}(=34.2, 342\mu\text{g/L})$ の濃度区でアロマターゼ活性の高値、 $50\mu\text{M}(=17,100\mu\text{g/L})$ の濃度区でアロマターゼ活性の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性誘導及び阻害

- Hinfray ら(2006)によって、プロピコナゾール $0.01\sim 100\mu\text{M}(=3.42\sim 34,200\mu\text{g/L})$ の濃度で、雌ニジマス卵巣ミクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $0.9\pm 0.3\mu\text{M}(=308\mu\text{g/L})$ の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。

また、プロピコナゾール $0.01\sim 100\mu\text{M}(=3.42\sim 34,200\mu\text{g/L})$ の濃度で、雌ニジマス卵巣ミクロソームを用いたアロマターゼ活性への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $0.9\pm 0.6\mu\text{M}(=308\mu\text{g/L})$ の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

- Laville ら(2006)によって、プロピコナゾール $1, 3, 10\mu\text{M}(=342, 1,026, 3,420\mu\text{g/L})$ の濃度に2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、 $1\mu\text{M}(=342\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区でアロマターゼ活性の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性抑制

- Sanderson ら(2002)によって、プロピコナゾール $0.5, 1, 5, 10, 50\mu\text{M}(=171, 342, 1,710, 3,420,$

17,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 5 μM (=1,710 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアロマターゼ活性の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

(9)ステロイド産生への影響

- Kjaerstad ら(2010)によって、プロピコナゾール 0.1、0.3、1、3、10、30 μM (=34.2、103、342、1,030、3,420、10,300 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、0.3、1、3、10 μM (=103、342、1,030、3,420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区でprogesterone産生量の高値、1 μM (=342 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で17 β -エストラジオール産生量の低値、10 μM (=3,420 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でtestosterone産生量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、testosterone産生阻害、progesterone産生亢進

- Goetz ら(2009)によって、プロピコナゾール 1、3、10、30、100 μM (=342、1,030、3,420、10,300、34,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、10 μM (=3,420 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でtestosterone産生量の低値、30 μM (=10,300 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でprogesterone産生量の低値、30 μM (=10,300 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で17 β -エストラジオール産生量の低値(ただし、3 μM =1,030 $\mu\text{g/L}$ 濃度区では高値)が認められた。

想定される作用メカニズム：エストラジオール産生阻害、testosterone産生阻害、progesterone産生阻害

参考文献

- Jubeaux G, Simon R, Salvador A, Queau H, Chaumot A and Geffard O (2012) Vitellogenin-like proteins in the freshwater amphipod *Gammarus fossarum* (Koch, 1835): functional characterization throughout reproductive process, potential for use as an indicator of oocyte quality and endocrine disruption biomarker in males. *Aquatic Toxicology*, 112-113, 72-82.
- Skolness SY, Blanksma CA, Cavallin JE, Churchill JJ, Durhan EJ, Jensen KM, Johnson RD, Kahl MD, Makynen EA, Villeneuve DL and Ankley GT (2013) Propiconazole inhibits steroidogenesis and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Toxicological Sciences*, 132 (2), 284-297.
- Ronis MJ, Celander M and Badger TM (1998) Cytochrome P450 enzymes in the kidney of the bobwhite quail (*Colinus virginianus*): induction and inhibition by ergosterol biosynthesis inhibiting fungicides. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 121 (1-3), 221-229.
- Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Metzдорff S and Nellemann C (2008) Endocrine-disrupting properties *in vivo* of widely used azole fungicides. *International Journal of Andrology*, 31 (2), 170-177.
- Goetz AK, Ren H, Schmid JE, Blystone CR, Thillainadarajah I, Best DS, Nichols HP, Strader LF, Wolf DC, Narotsky MG, Rockett JC and Dix DJ (2007) Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicity of triazole fungicides in the male rat. *Toxicological Sciences*, 95 (1), 227-239.
- Rockett JC, Narotsky MG, Thompson KE, Thillainadarajah I, Blystone CR, Goetz AK, Ren H, Best DS, Murrell RN, Nichols HP, Schmid JE, Wolf DC and Dix DJ (2006) Effect of conazole fungicides on reproductive development in the female rat. *Reproductive Toxicology*, 22 (4), 647-658.
- Wolf DC, Allen JW, George MH, Hester SD, Sun G, Moore T, Thai SF, Delker D, Winkfield E, Leavitt S, Nelson G, Roop BC, Jones C, Thibodeaux J and Nesnow S (2006) Toxicity profiles in rats treated with tumorigenic and nontumorigenic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. *Toxicologic Pathology*, 34 (7), 895-902.
- Tully DB, Bao W, Goetz AK, Blystone CR, Ren H, Schmid JE, Strader LF, Wood CR, Best DS, Narotsky MG, Wolf DC, Rockett JC and Dix DJ (2006) Gene expression profiling in liver and testis of rats to characterize the toxicity of triazole fungicides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 215 (3), 260-273.
- Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton JC, Kavlock RJ and Dix DJ (2007) Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicological Sciences*, 97 (2), 595-613.
- 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.

Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM and Andersen HR (2010) Endocrine disrupting effects *in vitro* of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reproductive Toxicology*, 30 (4), 573-582.

Hinfray N, Porcher JM and Brion F (2006) Inhibition of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 144 (3), 252-262.

Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfray 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.

Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GW and van den Berg M (2002) Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182 (1), 44-54.

Goetz AK, Rockett JC, Ren H, Thillainadarajah I and Dix DJ (2009) Inhibition of rat and human steroidogenesis by triazole antifungals. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 55 (5-6), 214-226.

(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)