

ペルメトリン (CAS no. 52645-53-1, 61949-77-7, 51877-74-8, 54774-47-9,  
61949-76-6, 54774-45-7, 54774-46-8 等)

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

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、エストロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、ステロイド合成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、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

● Jin ら(2009)によって、ペルメトリン(Sigma、ラセミ体、*cis/trans*=1:3 混合物、99.2%) 0.1、0.25、0.5、1 µg/L(設定濃度)に受精後 0 日目から 7 日目まではく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25µg/L 以上のばく露区で *vtg1* (ビテロゲニン) mRNA 相対発現量、*esra* (エストロゲン受容体) mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、0.5µg/L 以上のばく露区で *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*vtg2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(-)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1 µg/L(設定濃度)に受精後 0 日目から 7 日目まではく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25µg/L 以上のばく露区で *esra* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、1 µg/L のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また(+)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1 µg/L(設定濃度)に受精後 0 日目から 7 日目まではく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、1 µg/L のばく露区で *esra* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*vtg1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(-)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1 µg/L(設定濃度)に受精後 0 日目から 7 日目まではく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25µg/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量、*esra* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*cyp19a* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(+)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1 µg/L(設定濃度)に受精後 0 日目から 7 日目まではく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発

現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *esra* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*cyp19a* 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：エストロゲン作用

- Jin ら(2008)によって、ペルメトリン(Sigma、ラセミ体、*cis/trans*=1:3 混合物、99.2%) 0.1、0.25、0.5、1  $\mu$ g/L(設定濃度)に5ヶ月齢以上から2日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(相対発現量は肝臓中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg1* (ビテロゲニン) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*vtg2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(-)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1  $\mu$ g/L(設定濃度)に5ヶ月齢以上から2日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また(+)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1  $\mu$ g/L(設定濃度)に5ヶ月齢以上から2日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また(-)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1  $\mu$ g/L(設定濃度)に5ヶ月齢以上から2日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また(+)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 0.1、0.25、0.5、1  $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後0日目から7日目までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(相対発現量は全身中について)が検討されている。その結果として、0.25 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で *vtg2* 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：エストロゲン作用

- Brander ら(2012)によって、ペルメトリン(Sigma-Aldrich、99%) 0.1、1、10 $\mu$ g/L(設定濃度)に65~70日齢以上から14日間(幼若期に相当)ばく露したトウゴロウイワシ科の一種(*Menidia beryllina*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ g/L 以上のばく露区で全身中コリオゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- Tu ら(2016)によって、ペルメトリン(Dr. Ehrenstorfer、*cis/trans*=45/50、94%) 1、3、10 $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後2時間から72時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(相対発現量及び濃度は全身中について、遺伝子群は視床下部—下垂体—甲状腺軸関連)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 *Dio2* mRNA 相対発現量の低値、1、3  $\mu$ g/L のばく露区で *Pax8* mRNA 相対発現量の低値、3  $\mu$ g/L 以上のばく露区でトランスサイレチン蛋白質濃度、*TPO* mRNA 相対発現量の高値、3  $\mu$ g/L のばく露区で *TTR* mRNA 相対発現量の高値、サイロキシン濃度、トリヨードサイロニン濃度、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、*CRH* mRNA 相対発現量、*TSH $\beta$*  mRNA 相対発現量、*Dio1* mRNA 相対発現量、*TR $\alpha$*  mRNA 相対発現量、*TR $\beta$*  mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体長、*NKX2.1* mRNA 相対発現量、*NIS* mRNA 相対発現量、*TG* mRNA 相対発現量、*UGT1ab* 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：甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Nillos ら(2010)によって、ペルメトリン(Permethrin、FMC、ラセミ体、cis/trans=40:60 混合物、97%) 10 $\mu$ g/L(設定濃度)に 90 日齢以上から 8 日間ばく露した雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

また(-)-trans-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 10 $\mu$ g/L(設定濃度)に 90 日齢以上から 8 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

また(+)-trans-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 10 $\mu$ g/L(設定濃度)に 90 日齢以上から 8 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

また(-)-cis-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 10 $\mu$ g/L(設定濃度)に 90 日齢以上から 8 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

また(+)-cis-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 10 $\mu$ g/L(設定濃度)に 90 日齢以上から 8 日間ばく露した雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン蛋白質濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

## (2)生殖影響

- Jin ら(2012)によって、ペルメトリン(Nanjing Panfeng Chemical、ラセミ体 cis/trans = 1:3 混合物、95%を光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 25、50、100mg/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、(-)-trans-ペルメトリンにおいて、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Synthase* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* mRNA 相対発現量の低値、100mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 $\beta$ -HSD* mRNA 相対発現量の低値、精巣精細管(組織病理学的検査)の間質領域の顕著な拡大が認められた。なお、体重、精巣中 *HMG-CoA Reductase* mRNA 相対発現量、精巣中 *SR-B1* mRNA 相対発現量、精巣中 *LDL-R* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 $\beta$ -HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450 17 $\alpha$*  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(+)-trans-ペルメトリンにおいて、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Synthase* mRNA 相対発現量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *P450sec* mRNA 相対発現量の低値、50mg/kg/day のばく露群で精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量の低値、100mg/kg/day のばく露群で精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 $\beta$ -HSD* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、体重、精巣絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、精巣精細管の組織病理学的検査、精巣中 *HMG-CoA Reductase* mRNA 相対発現量、精巣中 *SR-B1* mRNA 相対発現量、精巣中 *LDL-R* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 $\beta$ -HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450 17 $\alpha$*  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(-)-cis-ペルメトリンにおいて、その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Synthase* mRNA 相対発現量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* mRNA 相対発現量の低値、100mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及

び相対重量、血清中テストステロン濃度、精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *3β-HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *17β-HSD* mRNA 相対発現量の低値、精巣精細管(組織病理学的検査)の間質領域の顕著な拡大が認められた。なお、体重、精巣中 *HMG-CoA Reductase* mRNA 相対発現量、精巣中 *SR-B1* mRNA 相対発現量、精巣中 *LDL-R* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450 17α* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また(+)-*cis*-ペルメトリンにおいて、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Synthase* mRNA 相対発現量、精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* mRNA 相対発現量、精巣中 *17β-HSD* mRNA 相対発現量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Reductase* mRNA 相対発現量、精巣中 *3β-HSD* mRNA 相対発現量の低値、100mg/kg/day のばく露群で精巣絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度の低値、精巣精細管(組織病理学的検査)の間質領域の顕著な拡大が認められた。なお、体重、精巣中 *SR-B1* mRNA 相対発現量、精巣中 *LDL-R* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450 17α* 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：テストステロン生合成阻害

- Wang ら(2012)によって、*cis*-ペルメトリン(和光純薬、99.5%) 35mg/kg/day を9週齢以上から6週間経口投与した雄 Sv/129 マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣中 *TSPO* (トランスロケーター蛋白質) mRNA 相対発現量、精巣中 *TSPO* 蛋白質相対発現量、精巣中 *P450sec* 蛋白質相対発現量、精細管ステージ VII-VIII 存在率、精巣上体尾中精子濃度、運動精子率の低値が認められた。なお、体重、血漿中コリンエステラーゼ比活性、赤血球中コリンエステラーゼ比活性、血漿中カルボキシエステラーゼ比活性、肝臓中カルボキシエステラーゼ比活性、血漿中テストステロン濃度、精巣中 *StAR* (ステロイド産生急性調節蛋白質) mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* 蛋白質相対発現量、精細管中変性精細胞数、形態異常精子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：抗アンドロゲン様作用(合成抑制作用)、ステロイド合成への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、増加体重及び臓器絶対及び相対重量に有意な変化なしとの言及があるが実測データの記載がない点に注意を要すると判断された。

- Zhang ら(2007)によって、*cis*-ペルメトリン(和光純薬、99.2%) 35、70mg/kg/day を8週齢以上から42日間経口投与した雄 ICR マウスへの影響(最終投与から16時間後)が検討されている。その結果として、35mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、精巣中テストステロン濃度、血漿中テストステロン濃度、精巣中 *HMG-CoA Reductase* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量の低値、血漿中黄体形成ホルモン濃度の高値、70mg/kg/day のばく露群で精巣中 *HMG-CoA Synthase* mRNA 相対発現量、精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *StAR* 蛋白質相対発現量、精巣中 *P450scc* 蛋白質相対発現量の低値、精巣ライディッヒ細胞(組織病理学的検査)のミトコンドリア内膜の異常が認められた。なお、体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、前立腺+精囊絶対及び相対重量、血漿中卵巣刺激ホルモン、精巣中 *P450 17α* 蛋白質相対発現量、精巣中 *SR-B1* mRNA 相対発現量、精巣中 *LDL-R* mRNA 相対発現量、精巣中 *3β-HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *17β-HSD* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450 17α* mRNA 相対発現量、精巣上体中精子形態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(合成抑制作用)、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用(ライディッヒ細胞の異常)

- Zhang ら(2008)によって、*cis*-ペルメトリン(和光純薬、99.2%) 70mg/kg/day を9週齢以上から6

週間経口投与経口投与した雄 ICR マウスへの影響(最終投与から 16 時間後)が検討されている。その結果として、精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、精巣中テストステロン濃度、血漿中テストステロン濃度、精巣中 *PBR* (精巣中コレステロール輸送に関与) mRNA 相対発現量、精巣中 *Star* (ステロイド産生急性調節に関与) mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* (コレステロールからプレグネノロンへの代謝変換に関与) mRNA 相対発現量の低値、組織病理学的検査での精巣精細管空胞変性が認められた。なお、精巣上体中精子形態には影響は認められなかった。

また、*trans*-ペルメトリン(和光純薬、99.2%) 70mg/kg/day を 9 週齢以上から 6 週間経口投与経口投与した雄 ICR マウスへの影響(最終投与から 16 時間後)が検討されているが、精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、精巣中テストステロン濃度、血漿中テストステロン濃度、精巣中 *PBR* mRNA 相対発現量、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450sec* 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：抗アンドロゲン様作用(合成抑制作用)、ステロイド合成への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、体重及び臓器重量に有意な変化なしとの言及があるが実測データの記載がない点に注意を要すると判断された。

### (3)エストロゲン作用

- Kim ら(2005)によって、ペルメトリン(Riedel-deHaën, CAS 52645-53-1, cis/trans=24.8/71.8, 96.6%) 5、10、50、100、200、800mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響(OECD 準拠子宮肥大試験)が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で子宮組織中 *CaBP-9k* (エストロゲン応答遺伝子の一種) mRNA の発現誘導、800mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。なお、体重、膈相対重量には影響は認められなかった。また、本試験における子宮肥大影響はエストロゲンアンタゴニスト ICI 0.003mg/kg/day の同時投与によって阻害された。

また、ペルメトリン(Riedel-deHaën, CAS 52645-53-1, cis/trans=24.8/71.8, 96.6%) 5、10、50、100、200、800mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与(併せて  $17\beta$ -エストラジオール 3 $\mu$ g/kg/day を 3 日間皮下投与)した雌 SD ラットへの影響(OECD 準拠子宮肥大試験)が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で子宮組織中 *CaBP-9k* (エストロゲン応答遺伝子の一種) mRNA の発現誘導、200mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。なお、体重、膈相対重量には影響は認められなかった。

- Tange ら(2014)によって、*trans*-ペルメトリン(和光純薬、98%) 0.1、1、10、30、100 $\mu$ M(=39.1、391、3,910、11,730、39,100 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒト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、EC<sub>20</sub> 値 25.10 $\mu$ M(=9,820 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、*cis*-ペルメトリン(和光純薬、98%) 0.1、1、10、30、100 $\mu$ M(=39.1、391、3,910、11,730、39,100 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒト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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

- Nillos ら(2010)によって、ペルメトリン(Permethrin, FMC, ラセミ体, cis/trans=40:60 混合物, 97%) 5、10、25、50 $\mu$ M(=1,960、3,910、9,780、19,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=19,600 $\mu$ g/L)の濃度

でビテロゲニン mRNA 発現誘導が認められた。

また(-)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 5、10、25、50 $\mu$ M(=1,960、3,910、9,780、19,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=19,600 $\mu$ g/L)の濃度でビテロゲニン mRNA 発現誘導が認められた。

また(+)-*trans*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 5、10、25、50 $\mu$ M(=1,960、3,910、9,780、19,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=19,600 $\mu$ g/L)の濃度でビテロゲニン mRNA 発現誘導が認められた。

また(-)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 5、10、25、50 $\mu$ M(=1,960、3,910、9,780、19,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=19,600 $\mu$ g/L)の濃度でビテロゲニン mRNA 発現誘導が認められた。

また(+)-*cis*-ペルメトリン(光学活性 HPLC カラムによって分離精製) 5、10、25、50 $\mu$ M(=1,960、3,910、9,780、19,600 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=19,600 $\mu$ g/L)の濃度でビテロゲニン mRNA 発現誘導が認められた。

#### (4)抗エストロゲン作用

- Brander ら(2012)によって、ペルメトリン(Sigma-Aldrich, 99%) 0.000256、0.00256、0.0256、0.256、2.56 $\mu$ M(=0.1、1、10、100、1,000 $\mu$ g/L)の濃度にばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト卵巣がん細胞 BG-1 (ヒト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、0.000256 $\mu$ M(=0.1 $\mu$ 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。

#### (5)抗アンドロゲン作用

- Kim ら(2005)によって、ペルメトリン(Riedel-deHaën, CAS 52645-53-1, *cis/trans*=24.8/71.8、96.6%) 5、10、50、100mg/kg/day を 10 日間皮下投与(併せてテストステロン・プロピオネート 0.25mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した雄 SD ラット(5 週齢で精巣及び精巣上体摘出处置)への影響(OECD 準拠 Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対・相対重量、精囊絶対・相対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対・相対重量、陰茎絶対・相対重量、カウパー腺絶対・相対重量、摂餌量の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。
- Tange ら(2014)によって、*trans*-ペルメトリン(和光純薬、98%) 0.1、1、2、10 $\mu$ M(=39.1、391、782、3,910 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(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、IC<sub>20</sub> 値 8.58 $\mu$ M(=3,360 $\mu$ 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、*cis*-ペルメトリン(和光純薬、98%) 0.1、1、2、10 $\mu$ M(=39.1、391、782、3,910 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣

細胞 CHO(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、IC<sub>20</sub> 値 21.91 $\mu$ M(=8,570 $\mu$ 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。

## 参考文献

- Phyu YL, Palmer CG, Warne MS, Hose GC, Chapman JC and Lim RP (2011) A comparison of mixture toxicity assessment: Examining the chronic toxicity of atrazine, permethrin and chlorothalonil in mixtures to *Ceriodaphnia cf. dubia*. *Chemosphere*, 85 (10), 1568-1573.
- Jin Y, Chen R, Sun L, Wang W, Zhou L, Liu W and Fu Z (2009) Enantioselective induction of estrogen-responsive gene expression by permethrin enantiomers in embryo-larval zebrafish. *Chemosphere*, 74 (9), 1238-1244.
- Jin Y, Wang W, Xu C, Fu Z and Liu W (2008) Induction of hepatic estrogen-responsive gene transcription by permethrin enantiomers in male adult zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 88 (2), 146-152.
- Brander SM, He G, Smalling KL, Denison MS and Cherr GN (2012) The *in vivo* estrogenic and *in vitro* anti-estrogenic activity of permethrin and bifenthrin. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (12), 2848-2855.
- Tu W, Xu C, Jin Y, Lu B, Lin C, Wu Y and Liu W (2016) Permethrin is a potential thyroid-disrupting chemical: *In vivo* and *in silico* evidence. *Aquatic Toxicology*, 175, 39-46.
- Zhang Q, Zhang Y, Du J and Zhao M (2017) Environmentally relevant levels of  $\lambda$ -cyhalothrin, fenvalerate, and permethrin cause developmental toxicity and disrupt endocrine system in zebrafish (*Danio rerio*) embryo. *Chemosphere*, 185, 1173-1180.
- Nillos MG, Chajkowski S, Rimoldi JM, Gan J, Lavado R and Schlenk D (2010) Stereoselective biotransformation of permethrin to estrogenic metabolites in fish. *Chemical Research in Toxicology*, 23 (10), 1568-1575.
- González-Doncel M, de la Peña E, Barrueco C and Hinton DE (2003) Stage sensitivity of medaka (*Oryzias latipes*) eggs and embryos to permethrin. *Aquatic Toxicology*, 62 (3), 255-268.
- Saito H, Hara K and Tanemura K (2017) Prenatal and postnatal exposure to low levels of permethrin exerts reproductive effects in male mice. *Reproductive Toxicology*, 74, 108-115.
- Jin Y, Liu J, Wang L, Chen R, Zhou C, Yang Y, Liu W and Fu Z (2012) Permethrin exposure during puberty has the potential to enantioselectively induce reproductive toxicity in mice. *Environment International*, 42, 144-151.
- Wang D, Kamijima M, Okamura A, Ito Y, Yanagiba Y, Jia XF, Naito H, Ueyama J and Nakajima T (2012) Evidence for diazinon-mediated inhibition of *cis*-permethrin metabolism and its effects on reproductive toxicity in adult male mice. *Reproductive Toxicology*, 34 (4), 489-497.

Zhang SY, Ito Y, Yamanoshita O, Yanagiba Y, Kobayashi M, Taya K, Li C, Okamura A, Miyata M, Ueyama J, Lee CH, Kamijima M and Nakajima T (2007) Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of Leydig cells in adult male mouse. *Endocrinology*, 148 (8), 3941-3949.

Zhang SY, Ueyama J, Ito Y, Yanagiba Y, Okamura A, Kamijima M and Nakajima T (2008) Permethrin may induce adult male mouse reproductive toxicity due to *cis* isomer not *trans* isomer. *Toxicology*, 248 (2-3), 136-141.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Denis F, Antoine G, Robert A and Eljarrat E (2018) The pyrethroid insecticides permethrin and esfenvalerate do not disrupt testicular steroidogenesis in the rat fetus. *Toxicology*, 410, 116-124.

Kim SS, Lee RD, Lim KJ, Kwack SJ, Rhee GS, Seok JH, Lee GS, An BS, Jeung EB and Park KL (2005) Potential estrogenic and antiandrogenic effects of permethrin in rats. *Journal of Reproduction and Development*, 51 (2), 201-210.

Tange S, Fujimoto N, Uramaru N, Sugihara K, Ohta S and Kitamura S (2014) *In vitro* metabolism of *cis*- and *trans*-permethrin by rat liver microsomes, and its effect on estrogenic and anti-androgenic activities. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37 (3), 996-1005.

Kunimatsu T, Yamada T, Ose K, Sunami O, Kamita Y, Okuno Y, Seki T and Nakatsuka I (2002) Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids (esfenvalerate, fenvalerate, and permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35 (2 Pt 1), 227-237.

(令和2年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)