

# リニュロン (CAS no. 330-55-2)

## 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

リニュロ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、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—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用を示すことが示唆された。

### (1)生態影響

- Uren Webster ら(2015)によって、リニュロン(Pestanol Sigma analytical standard、純度未記載) 1.7、15.3、225.9µg/L(測定濃度)に 4 日間ばく露した成熟雄ブラウトラウト(学名の記載がないが *Salmo trutta* と思われる)への影響が検討されている。その結果として、1.7µg/L 以上のばく露区で肝臓中コレステロール濃度の低値、1.7µg/L のばく露区で肝臓中コレステロール生合成関連遺伝子 LSS (lanosterol synthase) mRNA 相対発現量の低値、225.9µg/L のばく露区で肝臓中コレステロール生合成関連遺伝子 ACAT2 (acetyl-CoA acetyltransferase)、HMGCS (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase)、HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)、MVD (mevalonate decarboxylase)、IDI1 (isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1)、FDPS (farnesyl diphosphate synthase)、FDFT1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1)、SQLE (squalene epoxidase)、CYP51A1 (cytochrome P450, family 51)、TM7SF2 (transmembrane 7 superfamily member 2)、SC4MOL (methylsterol monooxygenase 1)、NSDHL (NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like)、HSD17B7 (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7)及び EBP (sterol isomerase) mRNA 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：ステロイド合成阻害

- Jolly ら(2009)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度>99%) 2、10、25、75、100、250µg/L(設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌イトヨ(*Gasterosteus aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロン 5 µg/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、100µg/L 以上のばく露区で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の低値が認められた。

また、リニュロン 250µg/L(設定濃度)に 21 日間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロンの共存なし)が検討されているが、腎臓中スピギン濃度(体重補正值)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：抗アンドロゲン作用

- Katsiadaki ら(2006)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度未記載)15、150µg/L(設定濃

度)に3週間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17 $\alpha$ -メチルテストステロン 0.5 $\mu$ g/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、150 $\mu$ g/Lのばく露区で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の低値が認められた。

また、リニュロン(QMX Laboratories、純度未記載)15、150 $\mu$ g/L(設定濃度)に3週間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17 $\alpha$ -メチルテストステロン 5  $\mu$ g/L 共存条件下)が検討されているが、腎臓中スピギン濃度(体重補正值)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：抗アンドロゲン作用

- Pottinger ら(2013)によって、リニュロン(QMX Laboratories、純度 99%) 0.25~250 $\mu$ g/L(設定濃度)に21日間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(ジヒドロテストステロン 5  $\mu$ g/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub>値 172 $\mu$ g/L(測定濃度換算)の濃度で腎臓中スピギン濃度(体重補正值)の用量相関的低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Hogan ら(2012)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)250 $\mu$ g/L(設定濃度)に72時間ばく露した成熟雄イトヨ(*G. aculeatus*)への影響が検討されている。その結果として、腎臓中アンドロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、腎臓中スピギン mRNA 相対発現量、腎臓中アンドロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載) 250 $\mu$ g/L(設定濃度)に72時間ばく露した成熟雌イトヨ(*G. aculeatus*)への影響(17 $\alpha$ -メチルテストステロン 0.5 $\mu$ g/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、腎臓中スピギン mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、腎臓中アンドロゲン受容体  $\alpha$  又は  $\beta$  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：抗アンドロゲン作用

- Sébillot ら(2014)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載)249、498、1,245、2,490 $\mu$ g/L(設定濃度)に孵化0時間後から4日間ばく露した遺伝子組み換え(アンドロゲン応答遺伝子発現系として spg.1.22-gfp 配列をもつ)メダカ(*Oryzias latipes*)への影響(17 $\alpha$ -メチルテストステロン 3.0 $\mu$ g/L 共存条件下)が検討されている。その結果として、249 $\mu$ g/L 以上のばく露区でレポーター遺伝子相対発現量(体表面上の緑色蛍光蛋白質による蛍光強度)の低値が認められた。

また、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載) 2,490 $\mu$ g/L(設定濃度)に孵化0時間後から4日間ばく露した遺伝子組み換え(アンドロゲン応答遺伝子発現系として spg.1.22-gfp 配列をもつ)メダカ(*O. latipes*)への影響(17 $\alpha$ -メチルテストステロンの共存なし)が検討されているが、レポーター遺伝子相対発現量(体表面上の緑色蛍光蛋白質による蛍光強度)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：抗アンドロゲン作用

- Schiller ら(2014)によって、リニュロン(Sigma-Aldrich、純度未記載) 7,000 $\mu$ g/L(設定濃度)に孵化後3~4日目(32~64細胞期)から7日間ばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、11 $\beta$ -ヒドロキシラーゼ(cyp11b) mRNA 相対発現量、3 $\beta$ -ヒドロキシステロイド-D5-D4 イソメラーゼ(3 $\beta$ -hsd) mRNA 相対発現量、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体 2(gnrhr2) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、アロマターゼ b(cyp19a1b) mRNA 相対発現量、ビテロゲニン 1(vtg1) mRNA 相対発現量、アンドロゲン受容体(ar) mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 2 $\alpha$ (esr2a) 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：抗アンドロゲン作用

## (2)生殖影響

- McIntyre ら(2000)によって、リニュロン(Chem Service、純度 99%) 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 12 日目から 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄仔動物)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巣の外観異常及び組織学的異常発生率(95～105 日齢)、精巣上体の外観異常及び組織学的異常発生率(95～105 日齢)、精細管縮退発生率及び重篤度(95～105 日齢)の高値、50mg/kg/day のばく露群で生存率、背側精囊絶対重量(100 日齢)、腎臓絶対重量(100 日齢)の低値、乳輪及び乳頭数(13 日齢)、輸精管外観異常発生率(95～105 日齢)の高値が認められた。なお、体重(1、21、100 日齢)、雄性比(0 日齢)、肛門生殖突起間距離(1 日齢)、精巣上体絶対重量(100 日齢)、精巣絶対重量(100 日齢)、輸精管絶対重量(100 日齢)、腹側精囊絶対重量(100 日齢)、精囊+凝固腺絶対重量(100 日齢)、肛門挙筋絶対重量(100 日齢)、副腎絶対重量(100 日齢)、肝臓絶対重量(100 日齢)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

- Wolf ら(1999)によって、リニュロン(Dupont Chemical、純度 100% Technical grade) 10、20、40mg/kg/day を 21 日齢(離乳後)から最長 80 日経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、40mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量(凝固腺及び液体を含む)、精巣上体尾絶対重量の低値、包皮分離日の遅延が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、両副腎重量、精巣上体尾中精子数には影響は認められなかった。

また、リニュロン(Dupont Chemical、純度 100% Technical grade)40mg/kg/day を 21 日齢(離乳後)から成熟、交配、出産、哺育にかけて経口投与した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、12 回出産後の累積産仔数、雄仔動物(21 日齢)精巣絶対重量、雄仔動物(21 日齢)精巣上体絶対重量、雄仔動物(21 日齢)精子細胞数の低値が認められた。

また、リニュロン(Dupont Chemical、純度 100% Technical grade)100mg/kg/day を妊娠 14 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄仔動物)が検討されている。その結果として、体重(2 日齢、5～6 ヶ月齢)、肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值(2 日齢)、腹側前立腺絶対重量(5～6 ヶ月齢)、精巣上体絶対重量(5～6 ヶ月齢)、精巣上体尾絶対重量(5～6 ヶ月齢)、精巣絶対重量(5～6 ヶ月齢)、陰茎絶対重量(5～6 ヶ月齢)、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量(5～6 ヶ月齢)の低値、乳輪をもつ個体率(2 日齢)、乳頭数(2 日齢、5～6 ヶ月齢)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

- Wilson ら(2009)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 12.5、25、50、75mg/kg/day を妊娠 13 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(最終投与 1 時間後の雄胎仔精巣)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群でテストステロン産生能の低値が認められた。なお、プロゲステロン産生能、cyp11a mRNA 相対発現量、cyp17a mRNA 相対発現量、StAR mRNA 相対発現量、insl3 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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- McIntyre ら(2002)によって、リニュロン(Chem Service、純度未記載) 50mg/kg/day を妊娠 12 日目から最長妊娠 21 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(雄胎仔)が検討されている。その結果として、妊娠 17 日目において、体重の低値が認められた。なお、精巣上体における病変発生率、精巣における原生殖細胞発現率、精巣中テストステロン濃度には影響は認められなかった。妊娠 19 日目において、肛門生殖突起間距離の低値が認められた。なお、体重、精巣上体における病変発生率、精巣における原生殖細胞発現率、精巣中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。妊娠 21 日目において、体重、肛門生殖突起

間距離の低値、精巣における原生殖細胞発現率の高値が認められた。なお、精巣上部における病変発生率、精巣中テストステロン濃度、血清中テストステロ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：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

- Cook ら(1993)によって、リニューロン(Dupont、純度 97%)200mg/kg/day を 32 日齢から 45 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響(pair-fed 対照群との比較)が検討されている。その結果として、精巣上部相対重量、附屬性腺相対重量、前立腺相対重量、精嚢相対重量の低値が認められた。なお、体重、増加体重、摂餌量、精巣相対重量、凝固腺相対重量、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、リニューロン(Dupont、純度 97%)200mg/kg/day を 93 日齢から 107 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響(pair-fed 対照群との比較)が検討されている。その結果として、体重、増加体重、附屬性腺相対重量、前立腺相対重量の低値、血清中エストラジオール濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上部相対重量、精嚢相対重量、凝固腺相対重量、血清中テストステロン濃度、摂餌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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

### (3)脂質代謝への影響

- Seidlova-Wuttke ら(1999)によって、リニューロン(HELM AG、純度未記載)16.3、65.5mg/kg/day を 3 ヶ月齢にて卵巣摘出处置後 12 週間混餌投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、16.3mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、血清中レプチン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、摂水量の高値、16.3mg/kg/day のばく露群で血清中高密度リポ蛋白質濃度の高値、65.5mg/kg/day のばく露群で摂餌量、後脚脂肪蓄積量、血清中サイロキシン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中低密度リポ蛋白質濃度、血清中コレステロール濃度の低値が認められた。

なお、本論文における *in vitro* 試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。

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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

### (4)抗エストロゲン作用

- Orton ら(2009)によって、リニューロン(Sigma、純度 97%)0.49~1,000 $\mu$ M(=122~249,000 $\mu$ g/L)の濃度に 3~6 日間ばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 0.25nM 共存下)した酵母(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  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、1.9 $\mu$ M~31.3 $\mu$ M(=473 $\mu$ g/L~7,800 $\mu$ g/L)の濃度区で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導の阻害が認められた。

### (5)抗アンドロゲン作用

- Jolly ら(2009)によって、リニューロン(QMX Laboratories、純度>99%) 0.00000001、0.000001、0.0001、0.01、1  $\mu$ M(=0.00000249、0.000249、0.0249、2.49、249 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したイトヨ腎臓細胞(ジヒドロステロンばく露により腎臓肥大が認められた成熟雌由来)への影響が検討されている。その結果として 0.0001 $\mu$ M(=0.0249 $\mu$ g/L)以

上の濃度区でスピギン発現量の低値が認められた。

- McIntyre ら(2000)によって、リニュロン(Chem Service、純度 99%) 0.1、0.5、1、5、10、50 $\mu$ M(=24.9、125、249、1,250、2,490、12,500 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 100nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (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活性発現誘導)が検討されている。その結果として  $K_B$  値 0.758 $\mu$ M(=189 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ活性誘導の阻害が認められた。
- Orton ら(2009)によって、リニュロン(Sigma、純度 97%)0.49~1,000 $\mu$ M(=122~249,000 $\mu$ g/L)の濃度に 3~6 日間ばく露(テストステロン 2.5nM 共存下)した酵母(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  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、0.98 $\mu$ M~62.5 $\mu$ M(=244 $\mu$ g/L~15,600 $\mu$ g/L)の濃度区で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導の阻害が認められた。
- Lambright ら(2000)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 0.5、1、5、10、15、20 $\mu$ M(=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 $\mu$ 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)したヒト乳がん細胞 MDA-MB-453-KB2 (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活性発現誘導)が検討されている。その結果として 5  $\mu$ M(=1,250 $\mu$ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ活性発現誘導の阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 0.5、1、5、10、15、20 $\mu$ M(=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 $\mu$ 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)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (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活性発現誘導)が検討されている。その結果として 10 $\mu$ M(=2,490 $\mu$ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ活性発現誘導の阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 0.5、1、5、10、15、20 $\mu$ M(=125、249、1,250、2,490、3,740、4,980 $\mu$ g/L)の濃度で、ヒトアンドロゲン受容体(アフリカミドリザル腎臓細胞 COS 中で大量発現)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 5  $\mu$ M に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値 20 $\mu$ M(=4,980 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 0.312、1、3.12、10、31.2、100、312 $\mu$ M(=77.7、249、777、2,490、7,770、24,900、77,700 $\mu$ g/L)の濃度で、アンドロゲン受容体(ラット腹側前立腺磨砕物)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 10 $\mu$ M に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値 200 $\mu$ M(=49,800 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。
- Cook ら(1993)によって、リニュロン(Dupont、純度 97%)について(試験濃度範囲の記載なし)、アンドロゲン受容体(ラット腹側前立腺サイトゾル)による標識テストステロン 7.3nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $IC_{50}$  値 64 $\mu$ M(=15,900 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。
- Bauer ら(1998)によって、リニュロン(Promochem, certified standards)について(試験濃度範囲の記載なし)、アンドロゲン受容体(ブタ子宮サイトゾル)による標識 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 0.4nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $K_i$  値 86 $\mu$ M(=21,400 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。
- Freyberger ら(2010)によって、リニュロン(Riedel-de-Haen、純度 99.7%) 0.3、1、3、10、30、

100 $\mu$ M(=74.7、249、747、2,490、7,470、24,900 $\mu$ g/L)の濃度で、ラットアンドロゲン受容体(リガンド結合ドメイン配列はヒトと同一)によるアンドロゲン受容体アゴニスト R1881 2 nM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub>値 162.8 $\mu$ M(=40,500 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン作用の可能性もあり

● Moon ら(2009)によって、リニュロン(OECD Chemical Repository、純度未記載) 10、100mg/kg/day を 55 日齢から 10 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 0.4mg/kg/day を 10 日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD 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、10mg/kg/day 以上の投与群で腹側前立腺絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、陰茎絶対重量、カウパー腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量には影響は認められなかった。

● Lambright ら(2000)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 100mg/kg/day を 28 日齢から 7 日間日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 50 $\mu$ g/rat/day を 7 日間皮下投与)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、増加体重、精囊絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、下垂体絶対重量、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量には影響は認められなかった。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%)100mg/kg/day を 99 日齢から 7 日間日間経口投与(及びテストステロン含有材埋設処置)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、増加体重、精巣上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値が認められた。なお、肝臓絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 100mg/kg/day を 99 日齢から 4 日間経口投与(及びテストステロン含有材埋設処置)した精巣摘出雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、腹側前立腺 TRPM2 mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、腹側前立腺 C3 mRNA 相対発現量、体重、肝臓絶対重量、精巣上体絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

## (6)抗甲状腺ホルモン作用

● van den Berg ら(1991)によって、リニュロン(入手先について複数社を記載、最高純度との記載) 100 $\mu$ M(=24,900 $\mu$ g/L)の濃度で、ヒトトランスサイレチンによる結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC<sub>50</sub>値 0.04 $\mu$ M が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されている。その結果として、結合阻害(阻害率 11~40%)が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン作用の可能性もあり

## (7)ステロイド産生への影響

● Wilson ら(2009)によって、リニュロン(Crescent Chemicals、純度 99.8%) 1、3、10、30、100、300 $\mu$ M(=249、747、2,490、7,470、24,900、74,700 $\mu$ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した SD ラット胎仔精巣組織への影響が検討されている。その結果として、30 $\mu$ M(=7,470 $\mu$ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生量の低値が認められた。なお、プロゲステロン産生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：抗アンドロゲン作用

- Orton ら(2009)によって、リニユロン(Sigma、純度 97%) 6.25、62.5 $\mu$ M(=1,560、15,600 $\mu$ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激ホルモン共存下)したアフリカツメガエル卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、62.5 $\mu$ M(=15,600 $\mu$ g/L)の濃度区でプロゲステロン産生濃度の高値が認められた。なお、テストステロン産生濃度、エストロゲン産生濃度、排卵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：プロゲステロン産生促進

## 参考文献

- Marlatt VL, Lo BP, Ornostay A, Hogan NS, Kennedy CJ, Elphick JR and Martyniuk CJ (2013) The effects of the urea-based herbicide linuron on reproductive endpoints in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 157 (1), 24-32.
- Uren Webster TM, Perry MH and Santos EM (2015) The herbicide linuron inhibits cholesterol biosynthesis and induces cellular stress responses in brown trout. *Environmental Science & Technology*, 49 (5), 3110-3118.
- 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.
- 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.
- Pottinger TG, Katsiadaki I, Jolly C, Sanders M, Mayer I, Scott AP, Morris S, Kortenkamp A and Scholze M (2013) Anti-androgens act jointly in suppressing spiggin concentrations in androgen-primed female three-spined sticklebacks prediction of combined effects by concentration addition. *Aquatic Toxicology*, 140-141, 145-156.
- Hogan NS, Gallant MJ and van den Heuvel MR (2012) Exposure to the pesticide linuron affects androgen-dependent gene expression in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (6), 1391-1395.
- Sébillot A, Dandimopoulou P, Ogino Y, Spirhanzlova P, Miyagawa S, Du Pasquier D, Mouatassim N, Iguchi T, Lemkine GF, Demeneix BA and Tindall AJ (2014) Rapid fluorescent detection of (anti)androgens with spiggin-*gfp* medaka. *Environmental Science & Technology*, 48 (18), 10919-10928.
- Schiller V, Zhang X, Hecker M, Schafers C, Fischer R and Fenske M (2014) Species-specific considerations in using the fish embryo test as an alternative to identify endocrine disruption. *Aquatic Toxicology*, 155, 62-72.
- Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. *Toxicology and Industrial Health*, 18 (5), 225-235.
- McIntyre BS, Barlow NJ, Wallace DG, Maness SC, Gaido KW and Foster PM (2000) Effects of *in utero* exposure to linuron on androgen-dependent reproductive development in the male Crl:CD(SD)BR rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 167 (2), 87-99.



- Wolf C, Jr., Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J and Gray LE, Jr. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 94-118.
- Wilson VS, Lambright CR, Furr JR, Howdeshell KL and Earl Gray L, Jr. (2009) The herbicide linuron reduces testosterone production from the fetal rat testis during both *in utero* and *in vitro* exposures. *Toxicology Letters*, 186 (2), 73-77.
- Mu X, Liu K, Kleymenova E, Sar M, Young SS and Gaido KW (2006) Gene expression profiling of androgen receptor antagonists in the rat fetal testis reveals few common gene targets. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 20 (1), 7-17.
- Turner KJ, McIntyre BS, Phillips SL, Barlow NJ, Bowman CJ and Foster PM (2003) Altered gene expression during rat Wolffian duct development in response to *in utero* exposure to the antiandrogen linuron. *Toxicological Sciences*, 74 (1), 114-128.
- McIntyre BS, Barlow NJ, Sar M, Wallace DG and Foster PM (2002) Effects of *in utero* linuron exposure on rat Wolffian duct development. *Reproductive Toxicology*, 16 (2), 131-139.
- Cook JC, Mullin LS, Frame SR and Biegel LB (1993) Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 119 (2), 195-204.
- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G and Wuttke W (2005) Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphthalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology*, 213 (1-2), 13-24.
- Andrews JE and Gray LE (1990) The effects of lindane and linuron on calcium metabolism, bone morphometry and the kidney in rats. *Toxicology*, 60 (1-2), 99-107.
- Orton F, Lutz I, Kloas W and Routledge EJ (2009) Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Environmental Science & Technology*, 43 (6), 2144-2150.
- Vinggaard AM, Breinholt V and Larsen JC (1999) Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation *in vitro*. *Food Additives and Contaminants*, 16 (12), 533-542.
- Freyberger A, Witters H, Weimer M, Lofink W, Berckmans P and Ahr HJ (2010) Screening for (anti)androgenic properties using a standard operation protocol based on the human stably transfected androgen sensitive PALM cell line. First steps towards validation. *Reproductive Toxicology*, 30 (1), 9-17.

- Lambright C, Ostby J, Bobseine K, Wilson V, Hotchkiss AK, Mann PC and Gray LE, Jr. (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: an antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicological Sciences*, 56 (2), 389-399.
- Bauer ER, Meyer HH, Stahlschmidt-Allner P and Sauerwein H (1998) Application of an androgen receptor assay for the characterisation of the androgenic or antiandrogenic activity of various phenylurea herbicides and their derivatives. *Analyst*, 123 (12), 2485-2487.
- Freyberger A, Weimer M, Tran HS and Ahr HJ (2010) Assessment of a recombinant androgen receptor binding assay: initial steps towards validation. *Reproductive Toxicology*, 30 (1), 2-8.
- Moon HJ, Kang TS, Kim TS, Kang IH, Ki HY, Kim SH and Han SY (2009) OECD validation of phase 3 Hershberger assay in Korea using surgically castrated male rats with coded chemicals. *Journal of Applied Toxicology*, 29 (4), 350-355.
- Owens W, Gray LE, Zeiger E, Walker M, Yamasaki K, Ashby J and Jacob E (2007) The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for *in vivo* androgen and antiandrogen responses: phase 2 dose-response studies. *Environmental Health Perspectives*, 115 (5), 671-678.
- Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Odum J and Owens W (2004) Testosterone-stimulated weanlings as an alternative to castrated male rats in the Hershberger anti-androgen assay. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39 (2), 229-238.
- Kang IH, Kim HS, Shin JH, Kim TS, Moon HJ, Kim IY, Choi KS, Kil KS, Park YI, Dong MS and Han SY (2004) Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinclozolin, procymidone, linuron, and *p*, *p'*-DDE in rodent 10-day Hershberger assay. *Toxicology*, 199 (2-3), 145-159.
- Freyberger A, Ellinger-Ziegelbauer H and Krotlinger F (2007) Evaluation of the rodent Hershberger bioassay: testing of coded chemicals and supplementary molecular-biological and biochemical investigations. *Toxicology*, 239 (1-2), 77-88.
- Moon HJ, Kang TS, Kim TS, Kang IH, Kim SH and Han SY (2010) OECD validation of phase-3 Hershberger assay using the stimulated weanling male rat in Korea. *Journal of Applied Toxicology*, 30 (4), 361-368.
- Freyberger A and Schladt L (2009) Evaluation of the rodent Hershberger bioassay on intact juvenile males-testing of coded chemicals and supplementary biochemical investigations. *Toxicology*, 262 (2), 114-120.
- Tinwell H, Friry-Santini C, Rouquie D, Belluco S, Elies L, Pallen C and Bars R (2007) Evaluation of the antiandrogenic effects of flutamide, DDE, and linuron in the weanling rat assay using organ weight,

histopathological, and proteomic approaches. *Toxicological Sciences*, 100 (1), 54-65.

van den Berg KJ, van Raaij JAG, Bragt PC and Notten WR (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of Toxicology*, 65 (1), 15-19.

Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V and Larsen JC (2000) Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity *in vitro*. *Toxicology in Vitro*, 14 (3), 227-234.

Ornostay A, Cowie AM, Hindle M, Baker CJ and Martyniuk CJ (2013) Classifying chemical mode of action using gene networks and machine learning: a case study with the herbicide linuron. *Comparative Biochemistry and Physiology: Part D, Genomics & Proteomics*, 8 (4), 263-274.

(平成 28 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 2-1 より抜粋)