

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価  
の実施結果について(令和4年度実施分)(案)

I. 令和4年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

令和3年度に信頼性評価を実施する対象として選定した10物質群(表1参照)のうち、表2に記載された2物質群について令和4年度に信頼性評価を実施した。

表1 令和3年度に信頼性評価の対象とする10物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号**
報告済		
ベンジルパラベン(別名:4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル)	感熱紙用顔色剤 <sup>1)</sup>	3.(1)
イソシアヌル酸	水中塩素安定剤、シアヌル酸誘導体原料 <sup>1)</sup>	3.(1)
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	医薬部外品添加物(化粧品保湿剤) <sup>2)</sup>	3.(1)
今回報告		
マラカイトグリーン塩酸塩	顔料 <sup>1)</sup>	3.(1)
デカメチルシクロペンタシロキサン	原料(シリコンオイル、化粧品) <sup>1)</sup>	3.(1)
実施中		
N,N-ジメチルビグアニド(別名:メトホルミン)	医薬品(血糖降下剤)(塩酸塩として) <sup>2)</sup>	3.(1)
オクタメチルシクロテトラシロキサン	原料(化粧品) <sup>1)</sup>	3.(1)
チアベンダゾール	食品添加物(柑橘類の防カビ剤)、駆虫剤(動物用)、殺菌剤(失効農薬) <sup>1)</sup>	3.(1)
バルプロ酸	原料(医薬品) <sup>1)</sup>	3.(1)
ピリドスチグミン	医薬品(抗コリンエステラーゼ剤)(ピリドスチグミン臭化物として) <sup>2)</sup>	3.(1)

1) 化学工業日報社、17221の化学商品(2021)及びバックナンバー

2) 製品評価技術基盤機構、NITE化学物質総合情報提供システム  
([https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip\\_search/systemTop](https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop))

\*\*選定根拠となった調査区分の記号

3.(1) 化学物質環境実態調査

表2 令和4年度に信頼性評価を実施した2物質群

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	マラカイトグリーン塩酸塩	令和3年度	令和4年度
2	デカメチルシクロペンタシロキサン	令和3年度	令和4年度

## II. 令和4年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

令和4年度に信頼性評価を実施した2物質群について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質群ごとに表3に示した。

### 1. 信頼性評価の実施

令和4年度に実施した2物質群の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(第1回:令和4年5月30日開催、非公開)において評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

### 2. 令和4年度に実施した2物質群の信頼性評価のまとめ

#### (1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る3物質

\*マラカイトグリーン:動物試験の報告において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用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を示すことが示唆された。

\*デカメチルシクロペンタシロキサン:動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用を示すことが示唆された。

#### (2)現時点では試験対象物質としない2物質

\*今回は得られなかった。

表3 信頼性評価結果を基にした物質ごとの確認すべき作用  
(第1段階試験管内試験の実施対象候補)

	名称	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
1	マラカイトグリーン塩酸塩	—	○	—	—	○	○	—
2	デカメチルシクロペンタシロキサン	—	○	—	—	—	—	—
合計	4試験	0	2	0	0	1	1	0

○:既存知見から示唆された作用

—:試験管内試験を実施しない作用

(別添)

## I. マラカイトグリーン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

マラカイトグリーンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響、発がん影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、成長ホルモン受容体アゴニスト作用、肝細胞への影響、甲状腺ペルオキシダーゼへの作用に関する報告がある。

#### (1) 生態影響

①White ら(2012)によって、マラカイトグリーン(シュウ酸塩、Sigma-Aldrich、90%) 65µg/L(設定濃度)に5日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(ばく露開始から3週間=馴養開始から7週間まで観察)が検討されている。その結果として、産卵に至ったペア率(ばく露開始から1週間後)の低値が認められた(ただし、一過的であり、ばく露開始から2、3週間後には回復)。なお、産卵数、受精率、受精卵の96時間後の生存率には影響は認められなかった。(15860)(評価結果の略号:○?)

想定される作用メカニズム:以下の作用が推定されるが、この試験結果だけでは確認できない(抗エストロゲン作用、視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用)。

#### (2) 甲状腺影響

①Culp ら(1999)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Chemsyn、94%) 25、100、300、600、1,200ppm(餌中濃度)を6~7週齢から28日間混餌投与した雌雄F344ラットへの影響が検討されている。その結果として、雌において300ppm以上のばく露群で肝臓相対重量の高値、1,200ppmのばく露群で体重の低値、血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の高値が認められた。雄において600ppm以上のばく露群で肝臓相対重量の高値、1,200ppmのばく露群で血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

また、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Chemsyn、94%) 1,200ppm(餌中濃度)を6~7週齢から4又は21日間混餌投与した雌雄F344ラットへの影響が検討されている。その結果として、雌において血中サイロキシン濃度(4、21日後)の低値、血中トリヨードサイロニン濃度(21日後)の高値が認められた。なお、血中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。雄において、血中トリヨードサイロニン濃度、血中サイロキシン濃度、血中甲状腺刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(15866)(○○P)

想定される作用メカニズム:視床下部一下垂体一甲状腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、雌において甲状腺影響が認められた用量で体重の低値が認められている点に注意を要すると判断された。

#### ※参考 (3)発がん影響(今回評価対象としなかった文献)

①Culp ら(2006)によって、マラカイトグリーン(塩酸塩、Chemsyn Science Laboratories、87%) 100、300、600ppm(餌中濃度)を6週齢から104週間(2年間)混餌投与した雌F344ラットへの影響が検討され

ている。その結果として、100ppm 以上のばく露群で体重(76 週間後以降)の低値、300ppm 以上のばく露群で単核球白血病発症率の低値、300ppm のばく露群で甲状腺濾胞細胞アデノーマ又はカルシノーマ発症率の高値、600ppm のばく露群で肝細胞アデノーマ発症率の高値が認められた。なお、乳腺細胞カルシノーマ発症率には影響は認められなかった。

また、マラカイトグリーン(塩酸塩、Chemsyn Science Laboratories、87%) 100、225、450ppm (餌中濃度)を6 週齢から 104 週間(2 年間)混餌投与した雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスへの影響が検討されているが、体重、甲状腺濾胞細胞アデノーマ又はカルシノーマ発症率、肝細胞アデノーマ発症率、乳腺細胞カルシノーマ発症率、単核球白血病発症率には影響は認められなかった。(15864)

評価未実施の理由：試験結果として示された評価項目のみからは内分泌かく乱作用との関連性を判断できないため。

#### (4) エストロゲン作用

①Ohta ら(2012)によって、マラカイトグリーン(Malachite green base、Sigma-Aldrich、90%) 3、10、30、100mg/kg/day を8 週齢から7 日間経口投与した雌 C57BL/6J マウス(6 週齢で卵巣摘出处置済)への影響が検討されているが、子宮絶対重量(blotted)には影響は認められなかった。

また、マラカイトグリーン(Malachite green base、Sigma-Aldrich、90%) 10、30、100、300mg/kg/day を8 週齢から7 日間皮下投与した雌 C57BL/6J マウス(6 週齢で卵巣摘出处置済)への影響が検討されているが、子宮絶対重量(blotted)には影響は認められなかった。(13269)(○ON)

②Jiao ら(2008)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Sigma) 0.00001、0.001、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.00365、0.365、36.5、365、3,650 $\mu$ g/L、塩酸塩換算)の濃度に6 時間ばく露した酵母(キンギョ(学名?)エストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポータージーンアッセイ(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  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導は認められなかった。(15863)( $\Delta$ ON)

#### (5) 抗エストロゲン作用

①Ohta ら(2012)によって、マラカイトグリーン(Malachite green base、Sigma-Aldrich、90%) 3、10、30、100mg/kg/day を8 週齢から7 日間経口投与(毎回投与 15 分後に 17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール 0.6 $\mu$ g/kg/day を皮下投与)した雌 C57BL/6J マウス(6 週齢で卵巣摘出处置済)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量(blotted)の低値が認められた。

また、マラカイトグリーン(Malachite green base、Sigma-Aldrich、90%) 10、30、100、300mg/kg/day を8 週齢から7 日間皮下投与(毎回投与 15 分後に 17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール 0.6 $\mu$ g/kg/day を皮下投与)した雌 C57BL/6J マウス(6 週齢で卵巣摘出处置済)への影響が検討されているが、子宮絶対重量(blotted)には影響は認められなかった。(13269)(○OP)

なお、本影響については細胞機能の低下を反映した影響の可能性もある点に注意を要すると判断された。

②Jiao ら(2008)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Sigma) 0.00001、0.001、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.00365、0.365、36.5、365、3,650 $\mu$ g/L、塩酸塩換算)の濃度に6 時間ばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 5 nM 共存下)した酵母(キンギョ(学名?)エストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポータージ

ーンアッセイ(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  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、 $0.00001\mu\text{M}(=0.00365\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。(15863)( $\Delta$ ○P)

#### (6) 成長ホルモン受容体アゴニスト作用

①Jiao と Cheng (2010)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Sigma) 0.01、 $0.1\mu\text{M}(=3.65、36.5\mu\text{g/L、塩酸塩換算})$ の濃度に 24 時間ばく露(sbGH 300ng/mL 共存下)したクロダイ(*Acanthopagrus schlegelii*)一次培養肝細胞(クロダイ由来成長ホルモン受容体 sbGHR1 及びキンギョ(学名?)由来エストロゲン受容体 gfER $\alpha$  を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(由来成長ホルモン受容体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、 $0.01\mu\text{M}(=3.65\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、この影響は、キンギョ(学名?)由来エストロゲン受容体 gfER $\alpha$  の同時発現及び sbGH 300ng/mL 共存のいずれかの条件が満たされない場合は消失した。

また、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Sigma) 0.01、 $0.1\mu\text{M}(=3.65、36.5\mu\text{g/L、塩酸塩換算})$ の濃度に 24 時間ばく露(sbGH 300ng/mL 共存下)したクロダイ(*A. schlegelii*)一次培養肝細胞(クロダイ由来成長ホルモン受容体 sbGHR2 及びキンギョ(学名?)由来エストロゲン受容体 gfER $\alpha$  を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(由来成長ホルモン受容体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、 $0.1\mu\text{M}(=36.5\mu\text{g/L})$ の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、この影響は、キンギョ(学名?)由来エストロゲン受容体 gfER $\alpha$  の同時発現及び sbGH 300ng/mL 共存のいずれかの条件が満たされない場合は消失した。(15862)( $\Delta$ ?)

想定される作用メカニズム：不明

#### (7) 肝細胞への影響

①Jiao と Cheng (2010)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Sigma) 0.0001、0.001、0.01、 $0.1\mu\text{M}(=0.0365、0.365、3.65、36.5\mu\text{g/L、塩酸塩換算})$ の濃度に 24 時間ばく露したクロダイ(*Acanthopagrus schlegelii*)一次培養肝細胞への影響が検討されている。その結果として、 $0.0001\mu\text{M}(=0.0365\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で sbGHR1 mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、sbGHR2 mRNA 相対発現量、インスリン様成長因子 sbIGF-I mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(15862)( $\Delta$ ?)

想定される作用メカニズム：不明

#### (8) 甲状腺ペルオキシダーゼへの作用

①Doerge ら(1998)によって、マラカイトグリーン(塩形体の記載なし、Chemsyn Science Laboratories)  $30\mu\text{M}(=109\mu\text{g/L、塩酸塩換算})$ の濃度区でブタ由来甲状腺ペルオキシダーゼへの影響が検討されている。その結果として、カップリング反応(予めよう素化したサイログロブリン共存下、60分)によるサイロキシン及びトリヨードサイロニン産生阻害が認められた。(15867)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用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を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表1に示した。

表1 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：マラカイトグリーン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>	
(1)生態影響	抗エストロゲン作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用が推定されるがこの試験結果だけでは確認できない	①White ら(2012)	○	?	—
(2)甲状腺影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Culp ら(1999)	○	○P	○
(3)発がん影響		①Culp ら(2006) 評価未実施			
(4)エストロゲン作用		①Ohta ら(2012)	○	○N	×
		②Jiao ら(2008)	△	○N	×
(5)抗エストロゲン作用		①Ohta ら(2012)	○	○P	○
		②Jiao ら(2008)	△	○P	○
(6)成長ホルモン受容体アゴニスト作用		①Jiao と Cheng (2010)	△	?	—
(7)肝細胞への影響		①Jiao と Cheng (2010)	△	?	—
(8)甲状腺ペルオキシダーゼへの作用	不明	①Doerge ら(1998)	○	?	—
信頼性評価のまとめと今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用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を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1) ○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2) ○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3) ○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

#### 参考文献

- 15860: White CR, Davies SJ and Henry TB (2012) Malachite green toxicity and effects on reproductive success in zebrafish *Danio rerio*. *Zebrafish*, 9 (3), 135-139.
- 15866: Culp SJ, Blankenship LR, Kusewitt DF, Doerge DR, Mulligan LT and Beland FA (1999) Toxicity and metabolism of malachite green and leucomalachite green during short-term feeding to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Chemico-Biological Interactions*, 122 (3), 153-170.
- 15864: Culp SJ, Mellick PW, Trotter RW, Greenlees KJ, Kodell RL and Beland FA (2006) Carcinogenicity of malachite green chloride and leucomalachite green in B6C3F1 mice and F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 44 (8), 1204-1212.
- 13269: Ohta R, Takagi A, Ohmukai H, Marumo H, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H and Kanno J (2012) Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. *Journal of Toxicological Sciences*, 37 (5), 879-889.
- 15863: Jiao B, Yeung EK, Chan CB and Cheng CH (2008) Establishment of a transgenic yeast screening system for estrogenicity and identification of the anti-estrogenic activity of malachite green. *Journal of Cellular Biochemistry*, 105 (6), 1399-1409.
- 15862: Jiao B and Cheng CH (2010) Disrupting actions of bisphenol A and malachite green on growth hormone receptor gene expression and signal transduction in seabream. *Fish Physiology and Biochemistry*, 36 (2), 251-261.
- 15867: Doerge DR, Chang HC, Divi RL and Churchwell MI (1998) Mechanism for inhibition of thyroid peroxidase by leucomalachite green. *Chemical Research in Toxicology*, 11 (9), 1098-1104.



## II. デカメチルシクロペンタシロキサン

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

デカメチルシクロペンタシロキサンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、プロゲステロン作用又は抗プロゲステロン作用に関する報告がある。

#### (1) 生殖影響

① Siddiqui ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning, 99%)  $31 \pm 0.7$ 、 $71 \pm 1.4$ 、 $162 \pm 2.3$ ppm (チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 30、70、160ppm に相当)に交配前 70 日目以前から妊娠 21 日目まで(日毎 6 時間) 吸入ばく露(ただし、妊娠 21 日目から出産 4 日目までは中断)した SD ラット F<sub>0</sub> への影響が検討されている。その結果として、母動物において、31、71ppm のばく露群で肺血管ミネラル沈着症発生率の高値、162ppm のばく露群で肝臓絶対重量、肺胞組織球増殖症発生率の高値が認められた。なお、体重、肝臓相対重量、肺絶対及び相対重量、卵巢絶対及び相対重量には影響は認められなかった。父動物において、71ppm のばく露群で左精巣上体中精子数の低値、肺血管ミネラル沈着症発生率の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対及び相対重量、肺絶対及び相対重量、右精巣絶対及び相対重量、左精巣絶対及び相対重量、肺胞組織球増殖症発生率、左精巣中精子数、右精巣中日毎精子産生速度、運動精子率(右精巣上体中精子)、形態異常精子率(右精巣上体中精子)には影響は認められなかった。生殖指標及び新生仔(F<sub>1</sub>)において、31ppm のばく露群で雌新生仔膈開口日の高値、162ppm のばく露群で雄肛門生殖突起間距離(1 日齢絶対値及び体重補正值)の高値が認められた。なお、交配に至るまでの所要日数、交配率、受胎率、同腹生存新生仔数、同腹新生仔数、新生仔性比、新生仔生存率(0～21 日齢)、雄新生仔包皮分離日には影響は認められなかった。

また、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning, 99%)  $31 \pm 0.8$ 、 $71 \pm 1.6$ 、 $162 \pm 3.2$ ppm (チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 30、70、160ppm に相当)に 22 日齢(交配前ばく露 70 日間以上)から出産 21 日目まで(日毎 6 時間) 吸入ばく露(ただし、妊娠 21 日目から出産 4 日目までは中断)した SD ラット F<sub>1</sub> (前述 F<sub>0</sub> が出産及び哺育し 21 日齢で離乳)への影響が検討されている。その結果として、母動物において、31ppm のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、卵巢絶対重量の低値、71ppm のばく露群で肺血管ミネラル沈着症発生率の高値、162ppm のばく露群で肺胞組織球増殖症発生率の高値が認められた。なお、体重、肺絶対及び相対重量、卵巢相対重量には影響は認められなかった。父動物において、31ppm のばく露群で肺血管ミネラル沈着症発生率の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対及び相対重量、肺絶対及び相対重量、右精巣絶対及び相対重量、左精巣絶対及び相対重量、肺胞組織球増殖症発生率、左精巣中精子数、左精巣上体中精子数、右精巣中日毎精子産生速度、運動精子率(右精巣上体中精子)、形態異常精子率(右精巣上体中精子)には影響は認められなかった。生殖指標及び新生仔(F<sub>2</sub>)において、31、71ppm のばく露群で新生仔生存率(0～4 日齢)の低値が認められた。なお、交配に至るまでの所要日数、交配率、受胎率、同腹生存新生仔数、同腹新生仔数、新生仔性比、雌雄肛門生殖突起間距離(1 日齢絶対値及び体重補正值)、雄新生仔包皮分離日、雌新生仔膈開口日には影響は認められなかった。(15849)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：不明

②Jean と Plotzke (2017)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99%) 161±5ppm (チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 160ppm に相当)に 11 ヶ月齢(49～50 週齢)から 24 ヶ月齢まで(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 F344 ラットへの影響(ばく露開始からの各週間後の他、45 日毎の 9 Time Period でも測定)が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度(15、18、26 週間後)の低値、発情周期に占める estrogenic state(発情前期及び発情期)日数比(Time Period 1～3)、発情周期に占める estrogenic state(発情前期及び発情期)日数(Time Period 3)、発情周期回数(Time Period 1～3)、血清中プロラクチン濃度(6 週間後)の高値が認められた。なお、血清中エストラジオール/プロゲステロン比、血清中プロゲステロン濃度、血清中コルチコステロン濃度には影響は認められなかった。(15839)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

## (2) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

①Quinn ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 160ppm (チャンバー内空气中設定濃度)でヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  による標識 17 $\beta$ -エストラジオールに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。

また、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%)160ppm (チャンバー内空气中設定濃度)でヒトエストロゲン受容体  $\beta$  による標識 17 $\beta$ -エストラジオールに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。(15848)(○○N)

## (3) エストロゲン作用

①Quinn ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 700ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を 3 日間(日毎 16 時間)吸入ばく露した雌 F344 ラット(卵巣摘出措置後 2 週間)への影響が検討されている。その結果として、子宮膜上皮細胞高さの低値が認められた。なお、子宮絶対重量(wet 及び blotted)、子宮内腔上皮細胞高さには影響は認められなかった。

また、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 700ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を 3 日間(日毎 16 時間)吸入ばく露した雌 SD ラット(卵巣摘出措置済)への影響が検討されているが、子宮絶対重量(wet 及び blotted)、子宮膜上皮細胞高さ、子宮内腔上皮細胞高さには影響は認められなかった。

また、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.0371、0.371、3.71、37.1、371、3,710 $\mu$ g/L)の濃度にばく露(日数の記載なし)したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(15848)(○○N 及び  $\Delta$ ○N)

②He ら(2003)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を卵巣摘出措置 2 週間後 (8 週齢に相当すると思われる) から 3 日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されているが、子宮絶対重量には影響は認められなかった。(15850)( $\Delta$ ○N)

#### (4) 抗エストロゲン作用

①Quinn ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 160ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を3日間(日毎16時間)吸入ばく露(エチニルエストラジオール3 µg/kg/dayを3日間皮下投与)した雌F344ラット(卵巣摘出措置済)への影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量(wet 及び blotted)の低値が認められた。なお、子宮膜上皮細胞高さ、子宮内腔上皮細胞高さには影響は認められなかった。

また、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 160ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を3日間(日毎16時間)吸入ばく露した雌SDラット(卵巣摘出措置済)への影響が検討されているが、子宮絶対重量(wet 及び blotted)、子宮膜上皮細胞高さ、子宮内腔上皮細胞高さには影響は認められなかった。(15848)(△○N)

#### (5) アンドロゲン作用

①Quinn ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 160ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を10日間(日毎16時間)吸入ばく露した雄F344ラット(精巣摘出措置済)への影響が検討されているが、腹側前立腺絶対重量(fresh 及び fixed)、精囊絶対重量、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には影響は認められなかった。(15848)(△○N)

#### (6) プロゲステロン作用又は抗プロゲステロン作用

①Quinn ら(2007)によって、デカメチルシクロペンタシロキサン(Dow Corning、99.9%) 1,000mM(=371g/L)までの濃度でプロゲステロン受容体 $\alpha$ によるHitHunterアッセイが検討されているが、結合は認められなかった。(15848)(△○N)

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ばく露濃度が極めて高く誤記載である可能性に注意を要すると判断された。

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表2に示した。

表2 信頼性評価のまとめと今後の対応案

物質名：デカメチルシクロペンタシロキサン

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証 するために必要である 『材料と方法(Materials and Methods)』に関する 記載の有無及びその評 価 <sup>1)</sup>	内分泌 かく乱 作用と の関連 の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱 作用に関する 試験対象物質 として選定す る根拠として の評価 <sup>3)</sup>
(1)生殖影響	不明	① Siddiqui ら(2007)	○	?	—
	抗エストロゲ ン様作用	②Jean と Plotzke (2017)	○	○P	○
(2)エストロゲン作用又は抗エ ストロゲン作用		①Quinn ら(2007)	△	○N	×
		②He ら(2003)	△	○N	×
(3)エストロゲン作用		①Quinn ら(2007)	△及び○	○N	×
(4)抗エストロゲン作用		①Quinn ら(2007)	△	○N	×
(5)アンドロゲン作用		①Quinn ら(2007)	△	○N	×
(6)プロゲステロン作用又は抗 プロゲステロン作用		①Quinn ら(2007)	△	○N	×
信頼性評価のまと めと今後の対応案	動物試験の報告において、抗エストロゲン様作用を示すことが示唆されたため内 分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1) ○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2) ○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作  
用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3) ○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、  
—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

15849: Siddiqui WH, Stump DG, Reynolds VL, Plotzke KP, Holson JF and Meeks RG (2007) A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 216-225.

15839: Jean PA and Plotzke KP (2017) Chronic toxicity and oncogenicity of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in the Fischer 344 rat. *Toxicology Letters*, 279 Suppl 1, 75-97.

15848: Quinn AL, Regan JM, Tobin JM, Marinik BJ, McMahon JM, McNett DA, Sushynski CM, Crofoot SD, Jean PA and Plotzke KP (2007) *In vitro* and *in vivo* evaluation of the estrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes. *Toxicological Sciences*, 96 (1), 145-153.