

# パラコート (CAS no. 1910-42-5)

## 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

パラコートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、の作用を示すことが示唆された。

### (1)生態影響

● Figueiredo-Fernandes ら(2006)によって、パラコート(Sigma) 500µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雄ティラピア(*Oreochromis niloticus*)への影響(水温 27°Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性の高値が認められた。なお、生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma) 500µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雄ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 17°Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性の高値が認められた。なお、生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、パラコート(Sigma) 500µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雌ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 27°Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性、生殖腺体指数、卵巣発達ステージの高値が認められた。

また、パラコート(Sigma) 500µg/L(設定濃度)に 45 日間ばく露した成熟雌ティラピア(*O. niloticus*)への影響(水温 17°Cにて試験)が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中蛋白質濃度、肝臓中 EROD 比活性、卵巣発達ステージの高値が認められた。なお、肝臓体指数、肝臓中総蛋白質濃度、生殖腺体指数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：エストロゲン様作用

### (2)副腎影響

● Yadawa ら(2019)によって、パラコート(Sigma-Aldrich、99.9%) 10mg/kg/week を 5 週間腹腔内投与した雄マウス(体重 25±2g)への影響(投与 24 時間後の視床下部について試験)が検討されている。その結果として、スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、カタラーゼ比活性、NO 濃度、AVP(バソプレッシン)相対発現量、PVN(室傍核)中 AVP 発現ニューロン数、CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)相対発現量、PVN 中 CRH 発現ニューロン数、PVN 中 nNOS(神経型一酸化窒素合成酵素)発現ニューロン数、核内因子 *NF-κB* mRNA 相対発現量、PVN 中ヒストン Hsp70 発現細胞数の高値が認められた。

また、パラコート(Sigma-Aldrich、99.9%) 10mg/kg/week を 5 週間腹腔内投与した雄マウス(体

重 25±2g)への影響(投与 24 時間後の血清について試験)が検討されている。その結果として、コルチコ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：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

### (3)ステロイド産生影響

- Milczarek ら(2016)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 100μM(=64,500μg/L)の濃度でヒト胎盤組織由来ミトコンドリア分画への影響が検討されている。その結果として、プロゲステロン産生能(コレステロールからプレグネノロンへの変換)の低値、過酸化脂質濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：コレステロール代謝阻害(プレグネノロン生成阻害最終的にプロゲステロン生成阻害)

### (4)線維芽細胞への影響

- Tung ら(2010)によって、パラコート(Sigma-Aldrich) 100、300、500μM(=25,700、77,100、129,000μg/L)の濃度に48時間ばく露したヒト肺線維芽細胞MRC-5への影響が検討されている。その結果として、100μM(=25,700μg/L)以上の濃度区でアンジオテンシン II 2 型受容体(AT2R) mRNA 相対発現量の低値、アンジオテンシン II 濃度、アンジオテンシン II 1 型受容体(AT1R) mRNA 相対発現量、アンジオテンシン II 1 型受容体(AT1R)蛋白質相対発現量、I 型コラーゲン(Col I) mRNA 相対発現量、III 型コラーゲン(Col III) mRNA 相対発現量、総コラーゲン濃度、結合組織成長因子(CTGF: Connective tissue growth factor)蛋白質相対発現量の高値、300μM(=77,100μg/L)以上の濃度区で結合組織成長因子(CTGF: Connective tissue growth factor) 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：アンジオテンシン 1 受容体を介したアンジオテンシン II 作用、アンジオテンシン 2 受容体を介した抗アンジオテンシン II 作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、人の致死量に相当する高濃度で実施された試験である点に注意を要すると判断された。

### (5)疫学的調査

- Santos ら(2019)によって、パラコートについて、ブラジル南部 Serra Gaúcha 地域にて 2017 年にかけて、農薬散布作業従事者 122 名(男性 75 名、女性 47 名、平均年齢 45.6±14.3 歳)を対象に、農薬ばく露(パラコートについては累積ばく露指標として生涯作業年数を用い未使用 39 名を低、1～20 年 44 名を中、20 年超 39 名を高ばく露群とする)と血清中ホルモン濃度との関連性についてについて検討されている。その結果として、多変量回帰分析において、高ばく露群においてばく露と血清中総トリヨードサイロニンとに有意な正の相関性 1.08 が認められ、ばく露群間比較においても正の相関性が認められた。なお、ばく露と血清中甲状腺刺激ホルモン、遊離サイロキシン、総サイロキシン、遊離トリヨードサイロニン、テストステロン(男性)、エストラジオール(男性)濃度とには相関性は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗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

- Goldner ら(2010)によって、パラコートについて、米国 Iowa 州及び North Carolina 州(Agricultural Health Study)にて 1993 年から 2003 年にかけて、農薬散布作業に従事した配偶者をもつ女性 16,529 名を対象に、農薬ばく露と甲状腺疾患(パラコート使用者については甲状腺疾患なし 135 名、甲状腺機能亢進症 5 名、甲状腺機能低下症 21 名、その他の甲状腺疾患 8 名)との関連性に

についてについて検討されている。その結果として、ロジスティック回帰分析において、非ばく露群に対するばく露群の甲状腺機能低下症発症率補正オッズ比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—甲状腺軸への作用

## 参考文献

- Osano O, Oladimeji AA, Kraak MH and Admiraal W (2002) Teratogenic effects of amitraz, 2,4-dimethylaniline, and paraquat on developing frog (*Xenopus*) embryos. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 43 (1), 42-49.
- Vismara C, Vailati G and Bacchetta R (2001) Reduction in paraquat embryotoxicity by ascorbic acid in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 51 (3), 293-303.
- Vismara C, Bacchetta R, Di Muzio A, Mantecca P, Tarca S, Vailati G and Colombo R (2006) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induces abnormal tail flexure in *Xenopus* embryos: similarities with Paraquat teratogenic effects. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 77 (3), 238-243.
- Figueiredo-Fernandes A, Fontainhas-Fernandes A, Rocha E and Reis-Henriques MA (2006) The effect of paraquat on hepatic EROD activity, liver, and gonadal histology in males and females of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*, exposed at different temperatures. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 51 (4), 626-632.
- Wang XH, Souders CL, 2nd, Zhao YH and Martyniuk CJ (2018) Paraquat affects mitochondrial bioenergetics, dopamine system expression, and locomotor activity in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 191, 106-117.
- Ikuno E, Matsumoto T, Okubo T, Itoi S and Sugita H (2008) Difference in the sensitivity to chemical compounds between female and male neonates of *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology*, 23 (5), 570-575.
- Dial CA and Dial NA (1989) Effects of paraquat on parent generation female and F1 suckling mice using different treatment regimes. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 43 (1), 66-73.
- Losdat S, Blount JD, Marri V, Maronde L, Richner H and Helfenstein F (2018) Effects of an early-life paraquat exposure on adult resistance to oxidative stress, plumage colour and sperm performance in a wild bird. *Journal of Animal Ecology*, 87 (4), 1137-1148.
- D'Souza UJ, Narayana K, Zain A, Raju S, Nizam HM and Noriah O (2006) Dermal exposure to the herbicide-paraquat results in genotoxic and cytotoxic damage to germ cells in the male rat. *Folia Morphologica*, 65 (1), 6-10.
- Almeida LL, Teixeira AAC, Soares AF, Cunha FMD, Silva VADJ, Vieira Filho LD and Wanderley-Teixeira V (2017) Effects of melatonin in rats in the initial third stage of pregnancy exposed to sub-lethal doses of herbicides. *Acta Histochemica*, 119 (3), 220-227.
- Li K, Cheng X, Jiang J, Wang J, Xie J, Hu X, Huang Y, Song L, Liu M, Cai L, Chen L and Zhao S (2017) The toxic influence of paraquat on hippocampal neurogenesis in adult mice. *Food and Chemical Toxicology*, 106 (Pt A), 356-366.
- Miranda-Contreras L, Davila-Ovalles R, Benitez-Diaz P, Pena-Contreras Z and Palacios-Pru E (2005) Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synaptic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 160 (1), 19-27.
- Ait-Bali Y, Ba-M'hamed S and Bennis M (2016) Prenatal Paraquat exposure induces neurobehavioral and cognitive changes in mice offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 53-62.
- Yadawa AK, Richa R and Chaturvedi CM (2019) Herbicide Paraquat provokes the stress responses of HPA axis of laboratory mouse, *Mus musculus*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 153, 106-115.

- Li A, Liu Y, Zhai L, Wang L, Lin Z and Wang S (2016) Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): A new sight for chrysophanol to treat paraquat-induced lung injury. *Inflammation*, 39 (2), 928-937.
- Pang YW, Jiang XL, Wang YC, Wang YY, Hao HS, Zhao SJ, Du WH, Zhao XM, Wang L and Zhu HB (2019) Melatonin protects against paraquat-induced damage during *in vitro* maturation of bovine oocytes. *Journal of Pineal Research*, 66 (1), e12532.
- Milczarek R, Sokolowska E, Rybakowska I, Kaletha K and Klimek J (2016) Paraquat inhibits progesterone synthesis in human placental mitochondria. *Placenta*, 43, 41-46.
- Blanchouin-Emeric N, Defaye G, Toury R, Vonarx V and Aupetit B (1988) The reoxidation of cytochrome P-450 by paraquat inhibits aldosterone biosynthesis from 18-hydroxycorticosterone. *Journal of Steroid Biochemistry*, 31 (3), 331-335.
- Tung JN, Lang YD, Wang LF and Chen CM (2010) Paraquat increases connective tissue growth factor and collagen expression via angiotensin signaling pathway in human lung fibroblasts. *Toxicology in Vitro*, 24 (3), 803-808.
- Santos R, Piccoli C, Cremonese C and Freire C (2019) Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil. *Environmental Research*, 173, 221-231.
- Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F and Levan TD (2010) Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 171 (4), 455-464

(令和元年度第2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より抜粋)