

## 平成14年度優先物質の文献調査・信頼性評価の結果について（案）

**文献調査・信頼性評価の結果**

平成14年度第2回内分泌攪乱化学物質問題検討会（平成14年度10月7日開催）において、24物質\*について物質ごとに文献検索データベースを利用して、文献検索を行い、人健康影響に関する文献、生態影響に関する文献及びレセプターバインディングアッセイや E-screen 法などの試験管内試験に関する文献について専門家による信頼性評価を実施することとなっている。

\*ヘキサクロロベンゼン、2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸、ヘキサクロロシクロヘキサン、エチルパラチオン、クロルデン、オキシクロルデン、*trans*-ノナクロル、1,2-ジブromo-3-クロロプロパン、DDT、DDE、DDD、アルドリン、エンドリン、ディルドリン、ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド、メトキシクロル、マイレックス、ニトロフェン、トキサフェン、アルディカーブ、キーボン、メチラム及びピンクロゾリン

平成14年度優先8物質及び16物質の文献調査の実施状況を表1、2にまとめて示した。

表 1 平成14年度優先8物質の文献調査・信頼性評価の実施状況

物質名	ヘキサクロロベンゼン	ヘキサクロロシクロヘキサン (HCH)	クロルデン	オキシクロルデン
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を行った。			
検索性数	35	62	31	8
実施状況	作用に関する15文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた10件についてまとめた。	作用に関する27文献の信頼性評価を実施し、-HCHまたは-HCHに関する信頼性が得られた5件についてまとめた。	作用に関する15文献の信頼性評価を実施し、cis-クロルデンに関する信頼性が得られた3件についてまとめた。	作用に関する1文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた1件についてまとめた。

物質名	trans-ノナクロル	DDT	DDE	DDD
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を行った。			
検索性数	10	155	90	33
実施状況	作用に関する5文献の信頼性評価を実施し、信頼性が得られた2件についてまとめた。	作用に関する54文献の信頼性評価を実施し、p,p'-DDTまたはo,p'-DDTに関する信頼性が得られた26件についてまとめた。なお、試験管内試験に関する8文献、生殖への影響に関する11文献、生態影響に関する5文献が新たに得られており、今後、信頼性評価を実施する。	作用に関する40文献の信頼性評価を実施し、p,p'-DDEまたはo,p'-DDEに関する信頼性が得られた19件についてまとめた。なお、試験管内試験に関する4文献、生殖への影響に関する2文献、生態影響に関する4文献が新たに得られており、今後、信頼性評価を実施する。	作用に関する15文献の信頼性評価を実施し、p,p'-DDDまたはo,p'-DDDに関する信頼性が得られた12件についてまとめた。なお、試験管内試験に関する2文献が新たに得られており、今後、信頼性評価を実施する。

表 2 平成14年度16物質の文献調査・信頼性評価の実施状況

物質名	2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸	エチルパラチオン	1,2-ジブromo-3-クロロプロパン	アルドリン
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を実施中。			
検索性数	9	11	24	9
実施状況	作用に関する7文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する6文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する19文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する6文献の信頼性評価を実施中。

物質名	エンドリン	ディルドリン	ヘプタクロル	エプタクロルエポキサイド
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を実施中。			
検索性数	14	26	11	5
実施状況	作用に関する11文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する21文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する8文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する4文献の信頼性評価を実施中。

物質名	メトキシクロル	ニトロフェン	ピンクロゾリン	マイレックス
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を実施中。			
検索性数	58	10	30	9
実施状況	作用に関する52文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する10文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する23文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する7文献の信頼性評価を実施中。

物質名	トキサフェン	アルディカーブ	キーポン	メチラム
検索条件	文献検索データベースとして情報源が比較的広いMEDLINEおよびTOXLINEを利用して、各検討物質ごとに内分泌に関連した報告の検索を行い、専門家により文献要旨の作成及び信頼性評価を実施中。			
検索性数	17	3	26	6
実施状況	作用に関する14文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する3文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する19文献の信頼性評価を実施中。	作用に関する2文献の信頼性評価を実施中。



## 1. ヘキサクロロベンゼンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

ヘキサクロロベンゼンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、生殖毒性に関連した作用の有無、免疫毒性に関連した作用の有無、血清ホルモン濃度への影響に関連した作用の有無及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) 生殖毒性

Bourque らによって、ヘキサクロロベンゼン 0.01、0.1、1.0、10 mg/kg/day を 13 週間経口投与された過剰排卵状態の雌カニクイザルへの影響<sup>1)</sup> が検討されている。その結果として、0.01 mg/kg/day 以上の投与群において卵巣ミトコンドリアの形態異常、卵胞細胞における異常核、0.1 mg/kg/day 以上の投与群において卵胞細胞における核膜の陥入、10 mg/kg/day 投与群において卵胞細胞における脂肪の異常蓄積が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Sims らによって、ヘキサクロロベンゼン 0.1、1.0、10 mg/kg/day を 12 週間経口投与された過剰排卵状態の雌カニクイザルへの影響<sup>2)</sup> が検討されている。その結果として、0.1 mg/kg/day 以上の投与群において卵胞上皮細胞の正常形態細胞数比の低値、1.0 mg/kg/day 投与群において卵胞上皮細胞の空胞形成、壊死、細胞の組織からの剥離が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Babineau らによって、ヘキサクロロベンゼン 0.1、1.0、10 mg/kg/day を 90 日間経口投与された成熟雌カニクイザルへの影響<sup>3)</sup> が検討されている。その結果として、0.1 mg/kg/day 以上の投与群において卵巣表面上皮の層状化が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Khera によって、ヘキサクロロベンゼン 10、20、40、60 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 7 日間または 40、60、80、120 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 16 日間経口投与された未出産雌 Wistar ラットへの影響<sup>5)</sup> が検討されている。その結果として、7 日間投与では、10 mg/kg/day 以上の投与群において第 14 肋骨が認められる胎児数の高値が認められた。16 日間投与では、40 mg/kg/day 以上の投与群において第 14 肋骨が認められる胎児数・胸骨異常が認められる胎児数の高値、80 mg/kg/day 以上の投与群において胎児体重の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Bleavins らによって、ヘキサクロロベンゼン 1、5、25 ppm を妊娠および授乳期の 331 日間混餌投与されたダークミンクまたはヨーロピアンフェレットへの影響<sup>4)</sup> が検討されている。その結果として、ダークミンクでは、1 ppm 以上の投与群において、新生児体重の低値、5 ppm 以上の投与群において、3 週齢及び 6 週齢の児動物の体重の低値、25ppm 投与群において、総産児数・生存産児数の低値が認められた。ヨーロピアンフェレットでは、1 ppm 投与群において 6 週齢児の体重の高値、1 ppm 以上の投与群において、3 週齢児の体重の高値、5 ppm 以上の投与群において新生児体重の低値、25 ppm 投与群において生存産児数の低値、死産児数の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (2) 免疫毒性

Babineau らによって、ヘキサクロロベンゼン 167 ppm を 6 週間混餌投与された Ba1 b/c マウスへの影響<sup>6)</sup> が検討されている。その結果として、SRBC 静脈注射 4 ~ 7 日目での IgA の低値、5 日目での IgG<sub>1</sub> の低値、6 ~ 7 日目での IgM の低値、5 日目での脾臓細胞数当りの血小板形成細胞数の低値、サルモネラ菌エンドトキシン投与後の生存率・マラリヤ病原菌接種後の平均寿命の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (3) 血清中ホルモン濃度への影響

Foster らによって、ヘキサクロロベンゼン 1、10、100 mg/kg/day を 30 日間経口投与された卵巣摘出成熟雌 SD ラットへの影響<sup>7)</sup> が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 投与群において血清中コルチコステロン濃度の低値が認められた。この試験結果については、文献上からみて信頼性が認められた。

Foster らによって、ヘキサクロロベンゼン 1、10、100 mg/kg/day を 21 日間経口投与された過剰排卵状態の成熟雌 SD ラットへの影響<sup>8)</sup> が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 投与群において血清中プロゲステロン濃度の低値、右卵巣重量の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Foster らによって、ヘキサクロロベンゼン 50 mg/kg/day を 5 日間経口投与された雌 SD ラットへの影響<sup>9)</sup> が検討されている。その結果として、血清チロキシン濃度・遊離チロキシン係数の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導

についての検討<sup>10)</sup>が行われている。ラットにヘキサクロロベンゼン 200、600  $\mu\text{mol/kg}$ (57、171  $\text{mg/kg/day}$ )を試験1日目と3日目に腹腔内投与したところ、200  $\mu\text{mol/kg}$  (57  $\text{mg/kg/day}$ )以上の投与群において試験6日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・動物実験において第14肋骨が認められる胎児数・胸骨異常が認められる胎児数・死産児数・血清中プロゲステロン濃度・右卵巢重量の高値、胎児体重・新生児体重・総産児数・生存産児数・血清中コルチコステロン濃度・血清チロキシン濃度・遊離チロキシン係数・卵胞上皮細胞の正常形態細胞数比の低値、児動物の体重の高値または低値、卵胞上皮細胞の空胞形成、壊死、細胞の組織からの剥離、卵巢表面上皮の層状化、卵巢ミトコンドリアの形態異常、卵胞細胞における異常核、卵胞細胞における核膜の陥入、卵胞細胞における脂肪の異常蓄積及び免疫毒性が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響が認められていることからヘキサクロロベンゼンをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 1) Bourque, A.C., Singh, A., Lakhanpal, N., McMahon, A. and Foster, W.G. (1995) Ultrastructural changes in ovarian follicles of monkeys administered hexachlorobenzene. *American Journal of Veterinary Research*, 56, 12, 1673-1677.
- 2) Sims, D.E., Singh, A., Donald, A., Jarrell, J. and Villeneuve, D.C. (1991) Alteration of primate ovary surface epithelium by exposure to hexachlorobenzene: A quantitative study. *Histology and Histopathology*, 6, 525-529.
- 3) Babineau, K.A., Singh, A., Jarrell, J.F. and Villeneuve, D.C. (1991) Surface epithelium of the ovary following oral administration of hexachlorobenzene to the

- monkey. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology* , 23, 3, 457-464.
- 4) Bleavins, M.R., Aulerich, R.J. and Ringer, R.K. (1984) Effects of chronic dietary hexachlorobenzene exposure on the reductive performance and survivability of mink and European ferrets. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13, 357-365.
  - 5) Khera, K.S. (1974) Teratogenicity and dominant lethal studies on hexachlorobenzene in rats. *Federal Cosmetic Toxicology*, 12, 471-477.
  - 6) Babineau, K.A., Singh, A., Jarrell, J..F. and Villeneuve, D.C. (1991) Surface epithelium of the ovary following oral administration of hexachlorobenzene to the monkey. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*, 23, 457-464.
  - 7) Foster, W.G., Mertineit, C., Yagminas, A., McMahon, A. and Lecavalier, P. (1995) The Effects of Hexachlorobenzene on circulating levels of adrenal steroids in the ovariectomized rat. *Journal of Biochemical Toxicology*, 10, 3, 129-135.
  - 8) Foster, W.G., Pentick, J.A., McMahon, A. and Lecavalier, P.R. (1992) Ovarian toxicity of hexachlorobenzene (HCB) in the superovulated female rat. *Journal of Biochemical Toxicology*, 7, 1, 1-4.
  - 9) Foster, W.G., Pentick, J.A., McMahon, A., Lecavalier, P.R (1993) Body distribution and endocrine toxicity of hexachlorobenzene (HCB) in the female rat. *Journal of Applied Toxicology*, 13, 79-83.
  - 10) Campbell, M.A., Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S. (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.



## 2. $\alpha$ -及び $\beta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン(HCH)の有害影響に関する文献の信頼性評価結果

HCH の異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、 $\alpha$ -HCH(CAS No.319-84-6)、 $\beta$ -HCH(CAS No.319-85-7)、 $\gamma$ -HCH(CAS No.58-89-9)及び  $\delta$ -HCH(CAS No.319-86-9)について、測定が行われている。今回の文献調査においては、環境中で検出された  $\alpha$ -HCH 及び  $\beta$ -HCH に関する報告を以下にまとめた。

$\alpha$ -HCH の有害影響に関連するものとして、既存の文献において、薬物代謝酵素 P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。 $\beta$ -HCH の有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用、免疫毒性及び薬物代謝酵素 P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Bigsby らによって、 $\alpha$ -HCH 100 mg/kg/day を3日間腹腔内投与された卵巣摘除成熟 ICR マウスへの影響が検討<sup>1)</sup>されている。その結果として、子宮内腔上皮細胞長・子宮重量の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) 免疫毒性

Van Velsen らによって、 $\alpha$ -HCH 2、10、50、250 ppm を含む餌を13週間混餌投与された雌雄 Wistar ラットへの影響が検討<sup>2)</sup>されている。投与量はそれぞれ 0.16、0.8、4、20 mg/kg/day と推定された。その結果として、雄では、0.16 mg/kg/day 以上の投与群で副腎重量の高値、0.8、4 mg/kg/day の投与群で体重の高値、0.8 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓重量の高値、4 mg/kg/day の投与群で胸腺重量の高値、4 mg/kg/day 以上の投与群で腎臓・脾臓・下垂体重量の高値、精巣重量の低値、肝チトクローム P-450 濃度の高値、20 mg/kg/day 投与群で体重・胸腺重量の低値、好中球数・赤血球数・血液ヘモグロビン濃度・血液 PCV・白血球数・リンパ球数の低値、肝臓での有糸分裂亢進、腎臓外髄での石灰沈着症、脾臓周辺部での造血亢進、副腎皮質部の肥大、胸腺皮質部の肥大、精巣輸精管の肥大、精巣ライディッヒ細胞数の減少が認められた。また、雌では、0.16 mg/kg/day の投与群で下垂体重量の高値、0.16、0.8、20 mg/kg/day の投与群で副腎重量の高値、0.16 mg/kg/day 以上の投与群で腎臓重量の高値、好中球数の低値、0.8 mg/kg/day の投与群で子宮・卵巣重量の高値、0.8 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓重量の高値、4 mg/kg/day の投与群で脾臓

重量の高値、4 mg/kg/day 以上の投与群で胸腺重量の低値、肝臓での有糸分裂亢進、20 mg/kg/day 投与群の体重の低値、赤血球数・血液ヘモグロビン濃度・血液 PCV・白血球数・リンパ球数の低値、肝臓中葉細胞のヒアリン化、脾臓周辺部での造血亢進、副腎皮質部の肥大、胸腺皮質部の肥大、卵巣の黄体欠如をともなう萎縮、子宮上皮細胞の過形成・異形成・内膜腺膨張が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Cornanocoff らによって、 $\gamma$ -HCH 100、300 ppm を含む餌を 30 日間混餌投与された成熟雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討<sup>3)</sup>されている。その結果として、100 ppm の投与群において赤血球数の高値、100 ppm 以上の投与群において白血球数の高値、300 ppm の投与群において脾臓重量の高値、脾臓細胞のリンパ球増殖応答、CTL・NK 細胞のがん細胞溶解作用の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Srinivasan らによって、 $\gamma$ -HCH 300 ppm を含む餌を 14 日間混餌投与された雄 Wistar ラットへの影響が検討<sup>4)</sup>されている。その結果として、血清総蛋白質濃度・血清総グロブリン濃度・精巣蛋白質濃度・肝臓重量・肝臓蛋白質濃度・肝臓脂質濃度・肝臓 DNA 濃度・肝臓細胞数の高値、血清総アルブミン濃度・精巣 DNA 濃度の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>5)</sup>が行われている。ラットに  $\gamma$ -HCH 200、600  $\mu$ mol/kg(58、174 mg/kg/day)、または  $\gamma$ -HCH 100、200  $\mu$ mol/kg(29、58 mg/kg/day)を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、 $\gamma$ -HCH では 200  $\mu$ mol/kg (58 mg/kg/day)以上の投与群において、 $\gamma$ -HCH では 100  $\mu$ mol/kg (29 mg/kg/day)以上の投与群において試験 6 日目に肝臓チトクローム P-450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・  $\gamma$ -ヘキサクロロシクロヘキサンのエストロゲン様作用については、動物実験において子宮内腔上皮細胞長・子宮重量の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ 動物実験において副腎・肝臓・腎臓・脾臓・下垂体・子宮・卵巣重量・肝チトクローム P-450 濃度・血清総蛋白質濃度・血清総グロブリン濃度・精巣蛋

白質濃度・肝臓蛋白質濃度・肝臓脂質濃度・肝臓 DNA 濃度・肝臓細胞数の高値、精巣重量・好中球数・血液ヘモグロビン濃度・血液 PCV・リンパ球数・脾臓細胞のリンパ球増殖応答・CTL・NK細胞のがん細胞溶解作用・血清総アルブミン濃度・精巣 DNA 濃度の低値、体重・胸腺重量・赤血球数・白血球数の高値または低値、肝臓での有糸分裂亢進、肝臓中葉細胞のヒアリン化、腎臓外髄での石灰沈着症、脾臓周辺部での造血亢進、副腎皮質部の肥大、胸腺皮質部の肥大、精巣輸精管の肥大、精巣ライディッヒ細胞数の減少、卵巣の黄体欠如をとともう萎縮、子宮上皮細胞の過形成・異形成・内膜腺膨張が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

- ・ 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・  $\alpha$ -ヘキサクロロシクロヘキサンでは、薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用について、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、エストロゲン様作用及び免疫毒性が認められていることから  $\alpha$ -ヘキサクロロシクロヘキサンをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 1) Bigsby, R.M., Caperell-Grant, A. and Madhukar, B.V. (1997) Xenobiotics released from fat during fasting produce estrogenic effects in ovariectomized mice. *Cancer Research*, 57, 865-869.
- 2) Van Velsen, F.L., Danse, L.H.J.C., Van Leeuwen, F.X.R., Dormans, J.A.M.A. and Van Logten, M.J. (1986) The subchronic oral toxicity of the  $\beta$ -isomer of hexachlorocyclohexane in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6, 697-712.
- 3) Cornacoff, J.B., Lauer, L.D., House, R.V., Tucker, A.N., Thurmond, L.M., Vos, J.G., Working, P.K. and Dean, J.H. (1988) Evaluation of the immunotoxicity of  $\alpha$ -hexachlorocyclohexane ( $\alpha$ -HCH). *Fundamental and Applied Toxicology*, 11, 293-299.

- 4) Srinivasan, K., Ramesh, H.P. and Radhakrishnamurty, R. (1988) Changes induced by hexachlorocyclohexane isomers in rat liver and testis. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 41, 531-539.
- 5) Campbell, M.A., Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S. (1983) The effects of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 4, 445-454.

### 3 . cis-及び trans-クロルデンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

クロルデンは単一の化学物質ではなく、十数種におよぶ異性体が考えられている。それらの異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、cis-クロルデン( trans-クロルデン: CAS No.5103-71-9)及び trans-クロルデン( cis-クロルデン: CAS No.5103-74-2)について、測定が行われている。

今回の文献調査においては、trans-クロルデンに関する報告は得られなかった。

cis-クロルデンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、生殖毒性に関連した作用の有無及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

なお、今回の文献調査においては、異性体混合物または異性体の組成について明記されていない報告は採用されなかった。

#### (1) 生殖毒性

Talamantes と Jang によって、cis-クロルデン 30、60mg/kg/day を妊娠 2 ~ 4 日目に皮下投与された雌 BALB/cCrg1 マウス新生児への影響<sup>1)</sup>が検討されている。その結果として、60mg/kg/day 投与群において、卵巣重量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Jang と Talamantes によって、cis-クロルデン 50、100mg/kg を妊娠 1 日目に単回腹腔内投与された雌 BALB/c Crg1 マウスへの影響<sup>2)</sup>が検討されている。その結果として、50mg/kg 投与群において、対照群と比較して着床数の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (2) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>3)</sup>が行われている。ラットに cis-クロルデン 100、200  $\mu$ mol/kg(34、68mg/kg)を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、100  $\mu$ mol/kg(34mg/kg)以上の投与群において試験 6 日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・動物実験において卵巣重量の高値、着床数の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム

ム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響が認められていることから cis-クロルデンをリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

#### 参考文献

- 1)Talamantes, F. and Jang, H.(1977)Effects of chlordane isomers administered to female mice during the neonatal period. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3, 713-720.
- 2)Jang, H. and Talamantes, F.(1977)Effects of chlordane on ova implantation in the mouse. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 559-563.
- 3)Campbell, M.A, Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S.(1983)The effects of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *Gen. Pharmac.*, 14, 4, 445-454.

#### 4 . オキシクロルデンの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

オキシクロルデンの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。この作用について、個々の文献の信頼性も考慮し、その有無について文献上からの結論を現時点で以下のようにまとめた。

##### 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>1)</sup>が行われている。ラットにオキシクロルデン 20  $\mu$ mol/kg(8.5mg/kg)を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、試験 6 日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

また、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用について確認を行うことが必要である。

試験管内試験結果が得られた時点で、オキシクロルデンをリスク評価の対象物質とするかどうかの判断を行うこととする。

#### 参考文献

- 1)Campbell, M.A, Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S.(1983)The effects of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. Gen. Pharmac., 14, 4, 445-454.

## 5 . trans-ノナクロールの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

trans-ノナクロールの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用の有無、及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Klotz らによって、trans-ノナクロールについて、ヒトエストロゲン受容体遺伝子を組み込んだ酵母での ガラクトシダーゼレポーター遺伝子の発現についての検討<sup>1)</sup>が行われている。trans-ノナクロールは、10 µM の濃度において ガラクトシダーゼレポーター遺伝子の発現が認められ、そのエストロゲン活性は、0.01 µM の濃度の 17 $\beta$ -エストラジオールが示した活性の 1/5 であった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) 生態影響

Willingham らによって、trans-ノナクロール 0.25、0.5ng<sup>2)</sup>を塗布されたアカミミガメ受精卵への影響が検討されている。ふ化温度は雄に偏った性比を示す 28.6 °C に保たれた。その結果として、0.25ng 以上の塗布群において対照群と比較して新生個体の雌性比の高値、体重の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・trans-ノナクロールのエストロゲン様作用については、試験管内試験においてヒトエストロゲン受容体遺伝子を組み込んだ酵母に ガラクトシダーゼレポーター遺伝子の発現が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・生態影響において新生個体の雌性比の高値、体重の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

生態影響が認められていることから trans-ノナクロールをリスク評価の対象物質とする。

なお、エストロゲン様作用等については、今後、試験管内試験を行い、作用の有無について再確認を行うことが必要である。

### 参考文献

- 1)Klotz, D.M., Beckman, B.S., Hill, S.M., McLachlan, J.A., Walters, M.R. and Arnold, S.F.(1996)Identification of environmental chemicals with estrogenic



activity using a combination of in vitro assays. *Environmental Health Perspective*, 104, 10, 1084-1089.

2) Willingham, E.(2001) Embryonic exposure to low-dose pesticides: Effects on growth rate in the hatching red-eared slider turtles. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 64, 257-272.

## 6 . D D Tの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

D D Tの異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、*p,p'*DDT (CAS No.50-29-3)及び *o,p'*DDT (CAS No.789-02-6)について、測定が行われている。

*p,p'* D D Tの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、アンドロジェン様作用、生殖毒性、免疫毒性、神経毒性、薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。*o,p'* D D Tの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロジェン様作用、アンドロジェン様作用、生殖毒性、薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### ( 1 ) エストロジェン様作用

Kuramitz らによって、*p,p'* D D Tについて、エストロジェン受容体への -エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>1)</sup>が行われている。*p,p'* D D Tは、 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ Mの濃度では、エストロジェン受容体への -エストラジオールの結合を阻害しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Tully らによって、*p,p'* D D Tについて、マウスエストロジェン受容体を形質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのCATレポーター蛋白質誘導についての検討<sup>2)</sup>が行われている。*p,p'* D D Tは、 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ Mの濃度では、マウスエストロジェン受容体を形質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのCATレポーター蛋白質発現量に影響を与えなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Uphouse らによって、*p,p'* D D T及び *o,p'* D D Tについて、成熟雌ラット脳及び子宮エストロジェン受容体への -エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>3)</sup>が行われている。*p,p'* D D Tは、 $10^{-10} \sim 10^{-4}$ Mの濃度では、成熟雌ラット脳及び子宮エストロジェン受容体への -エストラジオールの結合を明瞭には阻害しなかった。*o,p'* D D Tは、 $10^{-10} \sim 10^{-4}$ Mの濃度では、成熟雌ラット脳及び子宮エストロジェン受容体への -エストラジオールの結合を明瞭には阻害しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Klotz らによって、*o,p'* D D Tについて、酵母エストロジェンスクリーンでの -ガラクトシダーゼ活性誘導、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロジェン応答試験でのルシフェラーゼ活性誘導、ヒトエストロジェン受容体への

-エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>4)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup>-DDTは、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ Mの濃度で酵母エストロジェンスクリーンでの $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導し、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ Mの濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロジェン応答試験でのルシフェラーゼ活性を誘導し、IC<sub>50</sub> 値  $10^{-6}$ M でヒトエストロジェン受容体への $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Sheeler らによって、*o,p*<sup>2</sup>-DDT について、h-ER two hybrid 酵母及び ERE-dependent 酵母での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討<sup>5)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup>-DDT は、EC<sub>50</sub> 値  $6.47 \times 10^{-6}$ M で h-ER two hybrid 酵母での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導し、EC<sub>50</sub> 値  $8.17 \times 10^{-6}$  及び  $23.8 \times 10^{-6}$ M で二価銅イオンの非存在及び存在下で h-ER two hybrid 酵母での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Hoekstra らによって、*o,p*<sup>2</sup>-DDT の光学異性体について、ヒトエストロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入された BJ3505 酵母での $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての検討<sup>6)</sup>が行われている。( - )-体及びラセミ体 *o,p*<sup>2</sup>-DDT は、それぞれ EC<sub>50</sub> 値  $5.26 \times 10^{-5}$  および  $8.84 \times 10^{-5}$ M で $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導したのに対し、( + )-体 *o,p*<sup>2</sup>-DDT は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Diel らによって、*o,p*<sup>2</sup>-DDT 20、100、500 mg/kg/day を3日間経口投与された卵巣摘除幼若雌 DA/Han ラットへの影響が検討<sup>7)</sup>されている。その結果として、100 mg/kg/day 以上の投与群での子宮絶対重量の高値、子宮 C3 補体 mRNA 発現量の高値、500 mg/kg/day 投与群で子宮アンドロジェン受容体、エストロジェン受容体、プロゲステロン受容体、クラステリン、GADPH の mRNA 発現量の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Bigsby らによって、*o,p*<sup>2</sup>-DDT 100 mg/kg/day を3日間腹腔注射された卵巣摘除成熟 ICR マウスへの影響が検討<sup>8)</sup>されている。その結果として、子宮内腔上皮細胞長の高値、子宮乾燥相対重量の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Charles らによって、*o,p*<sup>2</sup>-DDT について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 レポーター試験でのエストロジェン受容体による転写活性阻害についての検討<sup>11)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup>-DDT は、 $10^{-7} \sim 10^{-5}$ M の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 レポーター試験でのエストロジェン受容体による転写活性を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Laws らによって、*o,p*<sup>2</sup> DDT について、ラット子宮エストロゲン受容体への 17 $\beta$ -エストラジオールの結合阻害、ラット子宮プロゲステロン受容体への Promestone の結合阻害についての検討<sup>12)</sup>が行われている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値  $3.2 \times 10^{-6}$ M でラット子宮エストロゲン受容体への 17 $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害し、IC<sub>50</sub> 値  $4.5 \times 10^{-6}$ M でラット子宮プロゲステロン受容体への Promestone の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Bradlow らによって、*o,p*<sup>2</sup> DDT について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 での 17 $\beta$ -エストラジオールの酵素的代謝への影響が検討<sup>13)</sup>されている。*o,p*<sup>2</sup> DDT は、 $10^{-5}$ M の濃度で C-16 位への水酸基導入反応を促進したが、C-2 位への水酸基導入反応を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (2) アンドロゲン様作用

Kelce らによって、*p,p*<sup>2</sup> DDT 及び *o,p*<sup>2</sup> DDT について、ヒトアンドロゲン受容体を形質導入されたサル腎臓 CV 1 細胞でのルシフェラーゼ発現阻害、精巣摘除ラット前立腺アンドロゲン受容体への R1881 の結合阻害についての検討<sup>9)</sup>が行われている。*p,p*<sup>2</sup> DDT は、 $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ M の濃度でサル腎臓 CV 1 細胞でのアンドロゲン受容体による転写活性を阻害し、IC<sub>50</sub> 値  $7.5 \times 10^{-5}$ M で精巣摘除ラット前立腺アンドロゲン受容体への R1881 の結合を阻害した。*o,p*<sup>2</sup> DDT は、 $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ M の濃度でヒトアンドロゲン受容体を形質導入されたサル腎臓 CV 1 細胞でのルシフェラーゼ発現を阻害し、IC<sub>50</sub> 値  $5 \times 10^{-6}$ M で未成熟ラット子宮エストロゲン受容体への 17 $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害し、IC<sub>50</sub> 値  $9.5 \times 10^{-5}$ M で精巣摘除ラット前立腺アンドロゲン受容体への R1881 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Maness らによって、*p,p*<sup>2</sup> DDT 及び *o,p*<sup>2</sup> DDT について、ヒトアンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現阻害についての検討<sup>10)</sup>が行われている。*p,p*<sup>2</sup> DDT 及び *o,p*<sup>2</sup> DDT は、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ M の濃度で 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (3) 生殖毒性

Uphouse らによって、*p,p*<sup>2</sup> DDT 10、25、50、75 mg/kg/day または *o,p*<sup>2</sup> DDT 50、100、200、300、400 mg/kg/day を発情間期午後あるいは午前単回経口投与された成熟雌 CD 及び F344 ラットへの影響が検討<sup>3)</sup>されている。その結果として、*p,p*<sup>2</sup> DDT では、午後 10、25 mg/kg/day 投与

群で脊椎前弯行動における lordosis/mount 比の低値、午前 25 mg/kg/day 投与群で脊椎前弯行動における lordosis/mount 比の低値が認められた。*o,p'* D D T では 50 mg/kg/day 以上の投与群で性周期間の短縮、300 mg/kg/day 以上の投与群で脊椎前弯行動における lordosis/mount 比の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Brown らによって、*p,p'* D D T 50 mg/kg/day を出産後 23、25、27、29 日目に皮下注射された雌 SD ラットへの影響が検討<sup>14)</sup> されている。その結果として、乳腺 Terminal End Buds、Terminal Duct、Lobules の増殖細胞数率の高値、乳腺 Terminal End Buds、Terminal Duct の S 期細胞数率の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Linder らによって、*p,p'* D D T 100 mg/kg/day を 102 ~ 103 齢時に単回経口投与された雄 SD ラットへの影響が検討<sup>15)</sup> されている。その結果として、尾部精巢上体中精子数の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

vom Saal らによって、*o,p'* D D T 0.001、0.1、5 mg/母動物/day を妊娠 11 ~ 17 日目に連続経口投与された雌 CF1 マウスへの影響が検討<sup>16)</sup> されている。その結果として、0.01 mg/母動物/day (0.02 mg/kg/day に換算される)以上の投与群で 88 日齢雄子動物の尿マーキング数の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Mehmood らによって、*o,p'* D D T 100 mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間皮下注射された雌 CD-1 マウスへの影響が検討<sup>17)</sup> されている。その結果として、子宮ペルオキシダーゼ活性の高値、子宮ラクトフェリン蛋白質の検出が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Johnson らによって、*o,p'* D D T 200 mg/kg/day を妊娠 0 日目に単回腹腔注射された未交尾雌 Holtzman ラットへの影響が検討<sup>18)</sup> されている。その結果として、妊娠 4 ~ 5 日目での一動物当りの胚数の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Nejaty らによって、*o,p'* D D T について、成熟雌 Wistar ラット顆粒膜-黄体細胞への影響が検討<sup>19)</sup> されている。その結果として、 $10^{-8}$  ~  $5 \times 10^{-5}$  M の濃度でプロゲステロン基底合成量を増加させた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 免疫毒性

Banerjee らによって、*p,p'* D D T 25、50、100 ppm を 22 週間混餌投与

した雄 Wistar ラットへの影響が検討<sup>20)</sup>されている。その結果として、50 ppm 以上の群で脾臓相対重量の低値、アルブミン/グロブリン比の高値、IgG 濃度の低値、LMI の低値、MMI の低値、100 ppm 投与群で対卵白アルブミン血清抗体力の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた

Banerjee らによって、*p,p'* D D T 200 ppm を 42 日間混餌投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討<sup>21)</sup>されている。その結果として、肝臓相対重量の低値、アルブミン/グロブリン比の高値、IgG 濃度の低値、IgM 濃度の低値、LMI の低値、MMI の低値、遅延性過敏反応の低値、対卵白アルブミン血清抗体力の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 神経毒性

Eriksson らによって、*p,p'* D D T 0.5 mg/kg/day を 10 週齢時に単回経口投与された成熟雄 NMRI マウスへの影響が検討<sup>22)</sup>されている。その結果として、行動試験における移動運動、立ち上がり運動、総運動量の高値、大脳皮質ムスカリン・コリン受容体濃度の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (6) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>23)</sup>が行われている。ラットに *p,p'* D D T または *o,p'* D D T 200、600  $\mu$  mol/kg(71、213 mg/kg/day)を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、200  $\mu$  mol/kg(71mg/kg)以上の *p,p'* D D T または *o,p'* D D T 投与群において試験 6 日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (7) 生態影響

Byran らによって、*p,p'* D D T 1.75 mg/卵/day または *o,p'* D D T 1.0、5.0 mg/卵/day を産卵・保温開始直前に注射されたニホンウズラ受精卵への影響が検討<sup>24)</sup>されている。その結果として、*p,p'* D D T では、産卵率の低値、孵化率の低値、死ごもり(卵殻を割るが外に出ることができない胚)発生率の高値が認められた。*o,p'* D D T では、1.0 mg/卵/day 以上の投与群で卵殻が正常にも係らず孵化しない卵の産卵率の高値、5.0 mg/卵/day 投与群で産卵率の低値、卵殻が正常な卵の産卵率の低値、孵化率の低値、12 週齢時血液学的検査における TRBC の低値が認められた。*p,p'* D D T 1.0、1.75、2.50、5.00、10.00 mg/卵/day または *o,p'* D D T 1.0、2.50、5.00、6.25、7.50、10.00 mg/卵/day を産卵・保温開始直前に注射されたニホンウズラ受精卵への影響も検討されている。その結果として、*p,p'* D D T では、

1.75 mg/卵/day 以上の投与群で5週齢までの孵化個体生存率の低値、震えのある孵化個体率の低値、5.00 mg/卵/day 以上の投与群で死ごもり（卵殻を割るが外に出ることができない胚）発生率の高値が認められた。*o,p'* D D Tでは、6.25 mg/卵/day 以上の投与群で5週齢までの孵化個体生存率の低値が認められた。また、*o,p'* D D T 6.25 mg/卵/day を産卵・保温開始直前に注射された受精卵から成長した12週齢雌雄ニホンウズラへの影響が検討されている。その結果として、雌雄の累積性行動数の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Khanらによって、*o,p'* D D T 0.02、0.1 mg/kg/day を3週間混餌投与されたアトランティッククローカーへの影響が検討<sup>25)</sup>されている。その結果として、0.02 mg/kg/day 以上の投与群において血漿中性腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Palmerらによって、*o,p'* D D T 1、250 mg/kg/day を7日間腹腔注射された成熟雄アカミミガメおよび成熟雄アフリカツメガエルへの影響が検討<sup>26)</sup>されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上の投与群において成熟雄アカミミガメ及び成熟雄アフリカツメガエルの血漿中ビテロジェニン濃度の高値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- ・ *p,p'* D D T のアンドロジェン様作用については、試験管内試験においてサル腎臓 C V 1 細胞でのアンドロジェン受容体による転写活性の阻害・精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体への R1881 の結合の阻害・5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ 動物実験において、*p,p'* D D T について脊椎前弯行動における lordosis/mount 比・脾臓相対重量・肝臓相対重量・IgG 濃度・IgM濃度・LMI・MMI・対卵白アルブミン血清抗体力・遅延性過敏反応・大脳皮質ムスカリン・コリン受容体濃度の低値、乳腺 Terminal End Buds・Terminal Duct・Lobules の増殖細胞数率・乳腺 Terminal End Buds・Terminal Duct の S 期細胞数率・尾部精巣上体中精子数・アルブミン/グロブリン比・行動試験における移動運動・立ち上がり運動・総運動量の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ *p,p'* D D T の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・生態影響において、 $p,p'$ DDT について産卵率・孵化率・孵化個体生存率・震えのある孵化個体率の低値、死ごもり(卵殻を割るが外に出ることができない胚)発生率の高値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・ $o,p'$ DDT のエストロゲン様作用については、試験管内試験において酵母エストロジェンスクリーンでのβ-ガラクトシダーゼ活性の誘導・ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロゲン応答試験でのルシフェラーゼ活性の誘導・ヒトエストロゲン受容体へのβ-エストラジオールの結合の阻害・ラット子宮エストロゲン受容体への 17β-エストラジオールの結合の阻害・ヒト乳がん細胞 MCF-7 レポーター試験でのエストロゲン受容体による転写活性の阻害・ラット子宮プロゲステロン受容体への Promestone の結合の阻害・未成熟ラット子宮エストロゲン受容体への 17β-エストラジオールの結合の阻害・C-16 位への水酸基導入反応の促進と C-2 位への水酸基導入反応の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。動物実験において、子宮絶対重量・子宮乾燥相対重量・子宮 C3 補体 mRNA 発現量・子宮内腔上皮細胞長の高値、子宮アンドロゲン受容体・エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・クラステリン・GADPH の mRNA 発現量の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・ $o,p'$ DDT のアンドロゲン様作用については、試験管内試験においてヒトアンドロゲン受容体を形質導入されたサル腎臓 CV 1 細胞でのルシフェラーゼ発現の阻害・精巣摘除ラット前立腺アンドロゲン受容体への R1881 の結合の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において、 $p,p'$ DDT について性周期の短縮、脊椎前弯行動における lordosis/mount 比・妊娠 4～5 日目での一動物当りの胚数の低値、尿マーキング数・子宮ペルオキシダーゼ活性の高値、子宮ラクトフェリン蛋白質の検出、プロゲステロン基底合成量の増加が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・ $o,p'$ DDT の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・生態影響において、 $o,p'$ DDT について卵殻が正常にも係らず孵化しない卵の産卵率・雌雄の累積性行動数・血漿中性腺刺激ホルモン濃度・血漿中ビテロジェニン濃度の高値、産卵率・孵化率・孵化個体生存率・血液学的検査における TRBC の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響及び生態影響が認められていることから  $p,p'$ DDT 及び  $o,p'$ DDT をリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪



乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Kuramitz, H., Natsui, J., Sugawara, K., Itoh, S. and Tanaka, S. (2002) Electrochemical evaluation of the interaction between endocrine disrupter chemicals and estrogen receptor using 17,β-E2 labeled with daunomycin. *Analytical Chemistry*, 74, 533-538.
- 2) Tully, D.B., Cox, V.T., Mumtaz, M.M., Davis, V.L. and Chapin, R.E. (2000) Six high-priority organochlorine pesticides, either singly or in combination, are nonestrogenic in transfected HeLa cells. *Reproductive Toxicology*, 14, 95-102.
- 3) Uphouse, L. and Williams, J. (1989) Sexual behavior of intact female rats after treatment with o,p'-DDT or p,p'-DDT. *reproductive toxicology*, 3, 33-41.
- 4) Klotz, D.M., Beckmann, B.S., Hill, S.M., McLachlan, J.A., Walters, M.R., and Arnold, S.F. (1996) Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays. *Environmental Health Perspectives*, 104, 1084-1089.
- 5) Sheeler, C.Q., Dudley, M.W. and Khan, S.A. (2000) Environmental Estrogens Induce Transcriptionally Active Estrogen Receptor Dimers in Yeast: Activity Potentiated by the Coactivator RIP140. *Environmental Health Perspectives*, 108, 97-103.
- 6) Hoekstra, P.F., Burnison, B.K., Neheli, T. and Muir, D.C. (2001) Enantiomer-specific activity of o,p'-DDT with the human estrogen receptor. *Toxicology Letters*, 125, 75-81.
- 7) Diel, P., Schulz, T., Smolnikar, K., Strunck, E., Vollmer, G. and Michna, H. (2001) Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 73, 1-10.
- 8) Bigsby, R.M., Caperell-Grant, A. and Madhukar, B.V. (1997) Xenobiotics released from fat during fasting produce estrogenic effects in ovariectomized mice. *Cancer Research*, 57, 865-869.
- 9) Kelce, W.R., Stone, C.R., Laws, S.C., Gray, L.E., Kemppainen, J.A. and Wilson, E.M. (1995) Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375, 581-585.
- 10) Maness, S.C., McDonnell, D.P. and Gaido, K.W. (1998) Inhibition of androgen

- receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and Applied Toxicology*, 151, 135-142.
- 11) Charles, G.D., Gennings, C., Zacharewski, T.R., Gollapudi, B.B. and Carney, E.W. (2002) Assessment of Interactions of Diverse Ternary Mixtures in an EstrogenReceptor-alpha Reporter Assay. *Toxicology and Applied Toxicology*, 180, 11-21.
  - 12) Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J. and Cooper, R.L. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicological Sciences*, 54, 154-167.
  - 13) Bradlow, H.L., Davis, D.L., Lin, G., Sepkovic, D. and Tiwari, R. (1995) Effects of pesticides on the Ratio of 16 $\alpha$ /2-Hydroxyestrone: A Biologic Marker of Breast Cancer Risk. *Environmental Health Perspectives*, 103, 147-150.
  - 14) Brown, N.M. and Lamartiniere, C.A. (1995) Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 103, 708-713.
  - 15) Linder, R.E., Strader, L.F., Slott, V.L. and Suarez, J.D. (1992) Endpoint of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*, 6, 491-505.
  - 16) vom Saal F.S., Nagel, S.C., Palanza, P., Boechler, M., Parmigiani, S. and Welshons, W.V. (1995) Estrogenic pesticides: binding relative to E2 in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicology Letters*, 77, 343-350.
  - 17) Mehmood, Z., Smith, A.G., Tucker, M.J., Chuzel, F. and Carmichael, N.G. (2000) The development of methods for assessing the in vivo oestrogen-like effects of xenobiotics in CD-1 Mice. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 493-501.
  - 18) Johnson, D.C., Kogo, H., Sen, M. and Dey, S.K.D. (1998) Multiple estrogenic action of o,p'-DDT: initiation and maintenance of pregnancy in rat. *Toxicology*, 53, 79-87.
  - 19) Nejaty, H., Lacey, M., Whitehead, S.A. (2001) Differing effects of endocrine-disrupting chemicals on basal and FSH-stimulated progesterone production in rat granulosa-luteal cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 226, 570-576.
  - 20) Banerjee, B.D. (1987) Effects of sub-chronic DDT exposure on humoral and cell cell-mediated immune responses in albino rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 39, 827-834.
  - 21) Banerjee, B.D., Ray, A. and Pasha, S.T. (1996) A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. *Indian Journal of Experimental*

- Biology, 34, 517-522.
- 22) Eriksson, P., Ahlbom, J. and Fredriksoon, A. (1992) Exposure to DDT during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Research*, 582, 277-281.
  - 23) Campbell, M.A., Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S. (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.
  - 24) Bryan, T.E., Gildersleeve, R.P. and Wiard, R.P. (1989). Exposure of Japanese quail embryos to o,p'-DDT has long-term effects on reproductive behaviors, hematology, and feather morphology. *Teratology*, 39, 525-535.
  - 25) Khan, I.A. and Thomas, P. (1998) E2 17 $\beta$  and o,p'-DDT Stimulate Gonadotropin Release in Atlantic Croaker. *Marine Environmental Research*, 46, 149-152.
  - 26) Palmer, B.D. and Palmer, S.K. (1995) Vitellogenin induction by xenobiotic estrogens in the red-eared turtle and African clawed frog. *Environmental Health Perspective*, 103, 19-25.

## 7. DDEの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

DDEの異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、*p,p'*-DDE (CAS No.75-55-9)及び *o,p'*-DDE (CAS No.3424-82-6)について、測定が行われている。

*p,p'*-DDEの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、生殖毒性、免疫毒性、神経毒性、薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無及び生態影響に関連した作用の有無に関する報告がある。*o,p'*-DDEの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Bradlow らによって、*p,p'*-DDE 及び *o,p'*-DDE について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 での 17 $\beta$ -エストラジオールの酵素的代謝への影響が検討<sup>1)</sup>されている。*p,p'*-DDE 及び *o,p'*-DDE は、 $10^{-5}$ M の濃度で C-16 位への水酸基導入反応を促進したが、C-2 位への水酸基導入反応を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Tully らによって、*p,p'*-DDE について、マウスエストロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現についての検討<sup>8)</sup>が行われている。*p,p'*-DDE は、 $10^{-9}$ ~ $10^{-5}$ M の濃度では、クロラムフェニコールトランスフェラーゼの発現を誘導しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Jørgensen らによって、*o,p'*-DDE について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 レポーター試験の検討<sup>3)</sup>が行われている。*o,p'*-DDE は、 $10^{-5}$ M の濃度でのエストロゲン調節遺伝子の誘導は微弱であった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Sheer らによって、*o,p'*-DDE について、h-ER two hybrid 酵母でのガラクトシダーゼ発現及びエストロゲン受容体への 17 $\beta$ -エストラジオール結合阻害への影響が検討<sup>4)</sup>されている。*o,p'*-DDE は、 $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$ M の濃度では、ガラクトシダーゼ発現を誘導せず、エストロゲン受容体への 17 $\beta$ -エストラジオール結合も阻害しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (2) アンドロゲン様作用

Kelce らによって、 $p,p^2$  D D E について、ヒトアンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたサル腎臓 C V 1 細胞でのルシフェラーゼ発現阻害、精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体への R1881 の結合阻害についての検討<sup>5)</sup>が行われている。 $p,p^2$  D D E は、 $2 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$  M の濃度でサル腎臓 C V 1 細胞でのルシフェラーゼ発現を阻害し、 $IC_{50}$  値  $5 \times 10^{-6}$  M で精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体への R1881 の結合を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Vinggarrd らによって、 $p,p^2$  D D E について、ヒトアンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞での R1881 誘導性ルシフェラーゼ発現阻害についての検討<sup>6)</sup>が行われている。 $p,p^2$  D D E は、 $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-6}$  M の濃度でルシフェラーゼ発現を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Foster らによって、 $p,p^2$  D D E について、SD ラット前立腺アンドロジェン受容体への R1881 結合阻害についての検討<sup>7)</sup>が行われている。 $p,p^2$  D D E は、 $IC_{50}$  値  $12.7 \times 10^{-6}$  M で、R1881 の結合を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Maness らによって、 $p,p^2$  D D E 及び  $o,p^2$  D D E について、アンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現阻害についての検討<sup>8)</sup>が行われている。 $o,p^2$  D D E 及び  $p,p^2$  D D E は、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$  M の濃度でルシフェラーゼ発現を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Wilson らによって、 $p,p^2$  D D E について、アンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト乳がん細胞 MDA-kb2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現阻害についての検討<sup>9)</sup>が行われている。 $p,p^2$  D D E は、 $5 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$  M の濃度でルシフェラーゼ発現を阻害した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

O'Connor らによって、 $p,p^2$  D D E について、アンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入された酵母トランスアクティベーション試験についての検討<sup>10)</sup>が行われている。 $p,p^2$  D D E は、 $IC_{50}$  値  $3.5 \times 10^{-4}$  M で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

### (3) 生殖毒性

Dickerson らによって、 $p,p^2$  D D E 0.1、0.3、1.0、3.0、10 mg/kg/day

を 35 ~ 42 日齢に 2 日間経口投与された雌シロアシネズミへの影響が検討<sup>11)</sup>されている。その結果として、0.3 mg/kg/day 投与群で子宮重量の低値、0.3 mg/kg/day 以上の投与群で血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール及びテストステロン濃度の高値、1.0 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓 EROD、BROD、MROD 発現量・肝臓チトクローム P-450 1A1 酵素活性の高値、3.0 mg/kg/day 以上の投与群で血小板チトクローム P-450 1A1 酵素活性・肝臓重量・肝ミクロソーム UDP-GT 発現量・肝原形質 TS-PST 発現量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Kelce らによって、*p,p'*-DDE 100 mg/kg/day を妊娠 14 日目から 5 日間経口投与された雌 LE ラットへの影響が検討<sup>5)</sup>されている。その結果として、13 日齢雄児動物の AGD の低値が認められた。また、*p,p'*-DDE 100 mg/kg/day を 21 日齢から 37 日間経口投与された雌 LE ラットへの影響が検討<sup>1)</sup>されている。その結果として、包皮分離日の遅延、包皮分離日の体重の低値が認められた。また、*p,p'*-DDE 200 mg/kg/day を 120 日齢から 4 日間経口投与された雌 LE ラットへの影響が検討<sup>1)</sup>されている。その結果として、精嚢重量・腹側前立腺重量の低値が認められた。これらの結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Kelce らによって、*p,p'*-DDE 200 mg/kg/day を 120 日齢から 5 日間経口投与された雄 SD ラット(去勢後テストステロン含有カプセル装着)への影響が検討<sup>12)</sup>されている。その結果として、腹側前立腺・精嚢重量、テストステロンによって誘導される C3 mRNA 発現量の低値、テストステロンによって抑制される TRPM mRNA 発現量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

You らによって、*p,p'*-DDE 100 mg/kg/day を 7 日間経口投与された雄 SD ラットへの影響が検討<sup>13)</sup>されている。その結果として、肝ミクロソームの蛋白質及び酵素活性発現量の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

O'Connor らによって、*p,p'*-DDE 100 mg/kg/day を 24 日齢から 7 日間経口投与された雄 CD ラット(並行してテストステロン皮下投与)での Hershberger 試験が検討<sup>10)</sup>されている。その結果として、腹側前立腺・精嚢・付属性腺重量の低値が認められた。また、*p,p'*-DDE 100 mg/kg/day を 24 日齢から 7 日間経口投与された雄 LE ラット(並行してテストステロン皮下投与)への Hershberger 試験も検討<sup>10)</sup>されている。その結果として、前立腺・精嚢・付属性腺重量の低値が認められた。また、*p,p'*-DDE 100、200、300 mg/kg/day を 63 日齢から 15 日間経口投与された雄 CD ラットへ

の影響が検討<sup>10)</sup>されている。その結果として、100 mg/kg/day 以上の群で血清中チロキシン濃度・体重の低値、肝臓重量の高値、200 mg/kg/day 以上の群で精巣上体重量・血清中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、血清中17-エストラジオール濃度の高値が認められた。また、*p,p'*-DDE 200、300 mg/kg/day を63日齢から15日間経口投与された雄LEラットへの影響が検討<sup>10)</sup>されている。その結果として、200 mg/kg/day 以上の群で血清中テストステロン濃度・5-ジヒドロテストステロン濃度・甲状腺刺激ホルモン濃度・肝臓重量の高値、血清中チロキシン濃度の低値、300 mg/kg/day 以上の群で血清中17-エストラジオール濃度、精巣上体・前立腺・精嚢・付属性腺重量の高値、体重の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Romeroらによって、*p,p'*-DDE 220 mg/kg/day を6週齢に単回腹腔注射された雄Wistarラットへの影響が検討<sup>14)</sup>されている。その結果として、精巣・精巣上体・精巣中精細胞数・精巣上体中精子数の高値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Brienらによって、*p,p'*-DDE 250、500 mg/kg/day を単回腹腔注射された成熟雄Wistarラットへの影響が検討<sup>15)</sup>されている。その結果として、250 mg/kg/day 以上の投与群でアポモルフィン誘導性勃起応答の低値が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 免疫毒性

Banerjeeらによって、*p,p'*-DDE 200 ppm を42日間混餌投与した雄Wistarラットへの影響が検討<sup>16)</sup>されている。その結果として、肝臓重量・アルブミン/グロブリン比の高値、IgG濃度・LMI・MMI・遅延性過敏反応の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用

Youらによって、*p,p'*-DDE について、成熟雄F344ラット肝培養細胞でのチトクローム P-450 2B1 蛋白質発現についての検討<sup>13)</sup>が行われている。*p,p'*-DDE は、 $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ M の濃度でチトクローム P-450 2B1 蛋白質発現を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Campbellらによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>11)</sup>が行われている。ラットに *p,p'*-DDE 及び *o,p'*-DDE 200、600  $\mu$ mol/kg(64、191 mg/kg/day)を試験1日目と3日目に腹腔内投与したところ、200  $\mu$ mol/kg(64mg/kg)以上の投与群において試験6日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文

献上からみて信頼性が認められた。

#### (6) 生態影響

Willingham らによって、*p,p'* D D E 7, 14, 28 ng/卵/day を Stage17 に  
おいて単回塗布されたアカミミガメ受精卵への影響が検討<sup>13)</sup> されている。  
その結果として、7 ng/卵/day 以上の投与群で新生児雌比の高値が認められ  
た。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Baatrup と Junge によって、*p,p'* D D E 1.5、15 mg/kg/day を 30 日間  
混餌投与された成熟雄グッピーへの影響が検討<sup>14)</sup> されている。その結果と  
して、1.5 mg/kg/day 用量群で Sigmoid Display (体を S または C 字型に  
ひねる求愛行動) 頻度の低値、精子数の高値、15 mg/kg/day 用量群で  
Sigmoid Display 及び Posturing Behavior (雌の視界内に滞在する行動)  
時間率・精子数・精巣重量の低値が認められた。これらの試験結果につい  
ては文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

・*p,p'* D D E のエストロゲン様作用については、試験管内試験においてヒト  
乳がん細胞 MCF-7 での 17 $\beta$ -エストラジオールの C-16 位への水酸基導入反応  
の促進・C-2 位への水酸基導入反応の阻害が認められたとする信頼性のある報告  
が得られた。一方、マウスエストロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形  
質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのクロラムフェニコールトランス  
フェラーゼ発現を誘導しなかったとする信頼性のある報告が得られた。

・*p,p'* D D E のアンドロゲン様作用については、試験管内試験においてヒト  
アンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたサル腎臓 CV  
1 細胞でのルシフェラーゼ発現の阻害、精巣摘除ラット前立腺アンドロゲン  
受容体への R1881 の結合の阻害、ヒトアンドロゲン受容体応答性レポーター  
遺伝子を形質導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞での R1881 誘導性ル  
シフェラーゼ発現の阻害、SD ラット前立腺アンドロゲン受容体への R1881  
結合の阻害、アンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入された  
ヒト HepG2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現  
の阻害、アンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト  
乳がん細胞 MDA-kb2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラ  
ーゼ発現の阻害、アンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入さ  
れた酵母トランスアクティベーション試験における  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現  
の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・動物実験において、*p,p'* D D E について精巣・精巣上体・精巣中精細胞数・  
精巣上体中精子数・血清中 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン濃度・甲状腺刺激ホル



モン濃度・血中  $17\beta$ -エストラジオール及びテストステロン濃度・肝臓 EROD、BROD、MROD 発現量・肝臓チトクローム P-450 1A1 酵素活性・血小板チトクローム P-450 1A1 酵素活性・肝臓重量・肝ミクロソーム UDP-GT 発現量・肝原形質 TS-PST 発現量・肝ミクロソームの蛋白質及び酵素活性発現量・テストステロンによって抑制される TRPM mRNA 発現量・アルブミン/グロブリン比の高値、子宮重量・AGD・包皮分離日の体重・血清中卵胞刺激ホルモン濃度・血清中チロキシン濃度・体重・テストステロンによって誘導される C3 mRNA 発現量・アポモルフィン誘導性勃起応答・IgG 濃度・LMI・MMI・遅延性過敏反応の低値、精巣上体・前立腺・精嚢・付属性腺重量の高値または低値、包皮分離日の遅延が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

- ・  $p,p'$  D D E の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- ・ 生態影響において、 $p,p'$  D D E について新生児雌比・精子数の高値、Sigmoid Display (体を S または C 字型にひねる求愛行動) 頻度・Posturing Behavior (雌の視界内に滞在する行動) 時間率・精子数・精巣重量の低値が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・  $o,p'$  D D E のエストロゲン様作用については、試験管内試験においてヒト乳がん細胞 MCF-7 での  $17\beta$ -エストラジオールの C-16 位への水酸基導入反応の促進・C-2 位への水酸基導入反応の阻害、ヒト乳がん細胞 MCF-7 レポーター試験でのエストロゲン調節遺伝子の微弱な誘導、が認められたとする信頼性のある報告が得られた。一方、h-ER two hybrid 酵母での ガラクトシダーゼ発現を誘導せず、エストロゲン受容体への  $17\beta$ -エストラジオール結合も阻害しなかったとする信頼性のある報告が得られた。

・  $o,p'$  D D E のアンドロゲン様作用については、試験管内試験においてアンドロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2 細胞での  $5\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現の阻害、が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

・  $o,p'$  D D E の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、生殖への影響、免疫毒性及び生態影響が認められていることから、 $p,p'$  D D E をリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた

場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Bradlow, H.L., Davis, D.L., Lin, G., Sepkovic, D. and Tiwari, R. (1995) Effects of Pesticides on the Ratio of 16 $\alpha$ /2-Hydroxyestrone: A Biologic Marker of Breast Cancer Risk. *Environmental Health Perspectives*, 103, 147-150.
- 2) Tully, D.B., Cox, V.T., Mumtaz, M.M., Davis, V.L. and Chapin, R.E. (2000) Six high-priority organochlorine pesticides, either singly or in combination, are nonestrogenic in transfected HeLa cells. *Reproductive Toxicology*, 14, 95-102.
- 3) Jørgensen, M., Vendelbo, B., Skakkebaek, N.E. and Leffers, H. (2000) Assaying Estrogenicity by Quantitating the Expression Levels of Endogenous Estrogen-Regulated Genes. *Environmental Health Perspectives*, 108, 403-412.
- 4) Sheeler, C.Q., Dudley, M.W. and Khan, S.A. (2000) Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: activity potentiated by the coactivator RIP140. *Environmental Health Perspectives*, 108, 97-103.
- 5) Kelce, W.R., Stone, C.R., Laws, S.C., Gray, L.E., Kemppainen, J.A. and Wilson, E.M. (1995) Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375, 581-585.
- 6) Vinggaard, A.M., Joergensen, E.C. and Larsen, J.C. (1999) Rapid and sensitive reporter gene assays for detection of antiandrogenic and estrogenic effects of environmental chemicals. *Toxicology and Applied Toxicology*, 155, 150-160.
- 7) Foster, W.G., Desaulniers, D., Leingartner, K., Wade, M.G., Poon, R. and Chu, I., (1999) Reproductive effects of tris(4-chlorophenyl)methanol in the rat. *Chemosphere*, 39, 709-724.
- 8) Maness, S.C., McDonnell, D.P. and Gaido, K.W. (1998) Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and Applied Toxicology*, 151, 135-142.
- 9) Wilson, V.S., Bobseine, K., Lambright, C.R. and Gray, L.E. Jr. (2002) A novel cell line, MDA-kb2, that stably expresses an androgen- and glucocorticoid-responsive reporter for the detection of hormone receptor agonists and antagonists. *Toxicological Sciences*, 66, 69-81.
- 10) O'Connor, J.C., Frame, S.R., Davis, L.G. and Cook J.C. (1999) Detection of the environmental antiandrogen p,p'-DDE in CD and long-evans rats using a tier I screening battery and a Hershberger assay. *Toxicological Sciences*, 51, 44-53.
- 11) Dickerson, R.L., McMurry, C.S., Smith, E.E., Taylor, MD., Nowell, S.A., Frame, L.T. (1999) Modulation of endocrine pathways by 4,4'-DDE in the deer mouse

- Peromyscus maniculatus. *the Science of the Total Environment*, 233, 97-108.
- 12) Kelle, W.R., Lambricht, C.R., Gray, L.E. and Roberts, K.P. (1997) Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: in vivo confirmation of an androgen receptor mediated mechanism. *Toxicological Applied Pharmacology*, 142, 192-200.
  - 13) You, L., Sar, M., Bartolucci, E., Ploch, S. and Whitt, M. (2001) Induction of hepatic aromatase by p,p'-DDE in adult male rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 178, 207-214.
  - 14) Romero, Y.E.R., (1998) Effects of p,p'-DDE on male reproductive organs in peripubertal Wistar rats following a single intraperitoneal injection. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 89, 64-77.
  - 15) Brien, S.E., Heaton, J.P., Racz, W.J. and Adams, M.A. (2000) Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *Journal of Urology*, 163, 1315-1321.
  - 16) Banerjee, B.D., Ray, A. and Pasha, S.T. (1990) A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 34, 517-522.
  - 17) Campbell, M.A., Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S. (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 445-454.
  - 18) Willingham, E., (2000) Embryonic exposure to low-dose pesticides: effects on growth rate in the hatchling red-eared slider turtle. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 64, 257-272.
  - 19) Baatrup, E. and Junge, M., (2001) Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy *Poecilia reticulata*. *Environ Health Perspective*, 109, 1063-1070.

## 8 . DDDの有害影響に関する文献の信頼性評価結果

DDDの異性体のうち、内分泌攪乱化学物質に係る環境実態調査においては、*p,p'*DDD(CAS No.72-54-8)及び *o,p'*DDD(CAS No.53-19-0)について、測定が行われている。

*p,p'*DDDの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、免疫毒性及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。*o,p'*DDDの有害影響に関連するものとして、既存の文献において、エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、副腎皮質刺激ホルモンへの影響及び薬物代謝酵素チトクローム P450 に関連した作用の有無に関する報告がある。これらの報告について、個々の信頼性も評価し、リスク評価の対象物質に係る観点から現時点で以下のようにまとめた。

### (1) エストロゲン様作用

Klotz らによって、*p,p'*DDD及び *o,p'*DDDについて、酵母エストロジェンスクリーンでのβ-ガラクトシダーゼ活性誘導、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロゲン応答試験でのルシフェラーゼ活性誘導、ヒトエストロゲン受容体へのβ-エストラジオールの結合阻害についての検討<sup>1)</sup>が行われている。*p,p'*DDDは、 $10^{-7} \sim 10^{-4} \text{M}$  の濃度で酵母エストロジェンスクリーンでのβ-ガラクトシダーゼ活性を誘導し、 $10^{-7} \sim 10^{-4} \text{M}$  の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロゲン応答試験でのルシフェラーゼ活性を誘導し、ヒトエストロゲン受容体へのβ-エストラジオールの結合を阻害した ( $\text{IC}_{50}$  値  $1.1 \times 10^{-6} \text{M}$ )。 *o,p'*DDDは、 $10^{-7} \sim 10^{-4} \text{M}$  の濃度で酵母エストロジェンスクリーンでのβ-ガラクトシダーゼ活性を誘導し、 $10^{-7} \sim 10^{-4} \text{M}$  の濃度でヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロゲン応答試験でのルシフェラーゼ活性を誘導したが、ヒトエストロゲン受容体へのβ-エストラジオール結合阻害は微弱であり  $\text{IC}_{50}$  値は算出されなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Tully らによって、*p,p'*DDDについて、マウスエストロゲン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現についての検討<sup>2)</sup>が行われている。*p,p'*DDDは、 $10^{-9} \sim 10^{-5} \text{M}$  の濃度では、クロラムフェニコールトランスフェラーゼの発現を誘導しなかった。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Maruyama らによって、*o,p'*DDDについて、ラット下垂体細胞 MtT/E-2 でのエストロゲン受容体応答性遺伝子の転写活性、細胞増殖及びエスト

ロジェン受容体への $\beta$ -エストラジオールの結合阻害への影響が検討<sup>3)</sup>されている。*o,p*<sup>2</sup>DDDは、 $10^{-5}$ Mの濃度で転写活性を促進し、 $10^{-4}$ Mの濃度で細胞増殖を阻害したが、エストロジェン受容体への $\beta$ -エストラジオール結合阻害は認められなかった。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Gaidoらによって、*o,p*<sup>2</sup>DDDについて、酵母エストロジェンスクリーンでの $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性誘導についての影響が検討<sup>4)</sup>されている。*o,p*<sup>2</sup>DDDは、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を誘導した( $EC_{50}$ 値  $5.34 \times 10^{-3}$  M)。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

LoomisとThomasによって、*p,p*<sup>2</sup>DDD及び*o,p*<sup>2</sup>DDDについて、アトランティッククローカー(ニベ類)の精巣及び肝臓のエストロジェン受容体に対する $\beta$ -エストラジオールの結合阻害について検討<sup>5)</sup>されている。*p,p*<sup>2</sup>DDDは、精巣及び肝臓のエストロジェン受容体に対する $\beta$ -エストラジオールの結合阻害は認められなかった。*o,p*<sup>2</sup>DDDは、精巣及び肝臓のエストロジェン受容体に対する $\beta$ -エストラジオールの結合を阻害した( $IC_{50}$ 値  $4.0 \times 10^{-5}$  M及び $IC_{50}$ 値  $5.0 \times 10^{-4}$  M)。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Sotoらによって、*o,p*<sup>2</sup>DDDについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7でのエストロジェン・スクリーンの検討<sup>6)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup>DDDは、濃度  $3.0 \times 10^{-5}$  Mで微弱なエストロジェン依存性細胞増殖を促進した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (2) アンドロジェン様作用

Kelceらによって、*p,p*<sup>2</sup>DDDについて、ヒトアンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたサル腎臓CV1細胞でのルシフェラーゼ発現阻害、精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体へのR1881の結合阻害についての検討<sup>7)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup>DDDは、 $10^{-6}$ Mの濃度でサル腎臓CV1細胞でのルシフェラーゼ発現を阻害し、 $IC_{50}$ 値  $9 \times 10^{-5}$ Mで精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体へのR1881の結合を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Manessらによって、*p,p*<sup>2</sup>DDD及び*o,p*<sup>2</sup>DDDについて、アンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2細胞での5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現阻害についての検討<sup>8)</sup>が行われている。*p,p*<sup>2</sup>DDD及び*o,p*<sup>2</sup>DDDは、 $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$ Mの濃度でルシフェラーゼ発現を阻害した。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

## (3) 副腎皮質刺激ホルモンへの影響

Leblond と Hontela によって、*o,p*<sup>2</sup> D D D について、ニジマス間腎培養細胞の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)刺激性コルチゾール産生および細胞生存率への影響が検討<sup>9)</sup>されている。*o,p*<sup>2</sup> D D D は、ACTH 刺激性コルチゾール産生を抑制し(EC<sub>50</sub> 値 1.3 × 10<sup>-4</sup>M)、細胞を死滅させた(EC<sub>50</sub> 値 3.85 × 10<sup>-4</sup>M)。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (4) 免疫毒性

Banerjee らによって、*p,p*<sup>2</sup> D D D 200 ppm を 42 日間混餌投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討<sup>10)</sup>されている。その結果として、脾臓重量の高値、IgM 濃度・IgG 濃度・血清抗体力価・LMI・MMI・遅延性過敏反応の低値が認められた。これらの試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

#### (5) 薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用

Campbell らによって、Wistar 雄ラット肝臓チトクローム P450 の誘導についての検討<sup>11)</sup>が行われている。ラットに *p,p*<sup>2</sup> D D D 200、600 μ mol/kg(64、192 mg/kg/day)を試験 1 日目と 3 日目に腹腔内投与したところ、200 μ mol/kg(64mg/kg)以上の投与群において試験 6 日目に肝臓チトクローム P450 の有意な誘導が認められた。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

Ganem らによって、*o,p*<sup>2</sup> D D D について、成熟雌 WF ラット肝培養細胞でのチトクローム P-450 2B2 遺伝子発現についての検討<sup>12)</sup>が行われている。*o,p*<sup>2</sup> D D D は、10<sup>-5</sup>M の濃度でチトクローム P-450 2B2 遺伝子発現を誘導した。この試験結果については文献上からみて信頼性が認められた。

以上のように現在入手した文献の評価からは、

- *p,p*<sup>2</sup> D D D のエストロゲン様作用については、試験管内試験において酵母エストロジェンスクリーンでの β-ガラクトシダーゼ活性の誘導、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロジェン応答試験でのルシフェラーゼ活性の誘導、ヒトエストロジェン受容体への β-エストラジオールの結合阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。一方、マウスエストロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト子宮頸部がん細胞 HeLa でのクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現を誘導しなかった、アトランティッククローカー(ニベ類)の精巣及び肝臓のエストロジェン受容体に対する β-エストラジオールの結合阻害は認められなかったとする信頼性のある報告が得られた。
- *p,p*<sup>2</sup> D D D のアンドロゲン様作用については、試験管内試験においてヒトアンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたサル腎臓 C V

1 細胞でのルシフェラーゼ発現の阻害、精巣摘除ラット前立腺アンドロジェン受容体への R1881 の結合の阻害、アンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

- 動物実験において、*p,p'*-D D D について、免疫毒性が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- *p,p'*-D D D の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P450 の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- *o,p'*-D D D のエストロゲン様作用については、試験管内試験において酵母エストロジェンスクリーンでの  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の誘導、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロジェン応答試験でのルシフェラーゼ活性の誘導、ラット下垂体細胞 MtT/E-2 でのエストロジェン受容体応答性遺伝子の転写活性の促進、細胞増殖の阻害、アトランテッククロカー(ニベ類)の精巣及び肝臓のエストロジェン受容体に対する  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害、ヒト乳がん細胞 MCF-7 での微弱なエストロジェン依存性細胞増殖の促進が認められたとする信頼性のある報告が得られた。一方、ラット下垂体細胞 MtT/E-2 でのエストロジェン受容体への  $\beta$ -エストラジオールの結合阻害は認められなかったとする信頼性のある報告が得られた。
- *o,p'*-D D D のアンドロジェン様作用については、試験管内試験においてアンドロジェン受容体応答性レポーター遺伝子を形質導入されたヒト HepG2 細胞での 5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンによるルシフェラーゼ発現の阻害が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- *o,p'*-D D D の副腎皮質刺激ホルモンへの影響については、試験管内試験においてニジマス間腎培養細胞の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)刺激性コルチゾール産生の抑制、細胞の死滅が認められたとする信頼性のある報告が得られた。
- *o,p'*-D D D の薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については、ラット肝臓チトクローム P-450 2B2 遺伝子の誘導が認められたとする信頼性のある報告が得られた。

動物実験において、免疫毒性が認められていることから、*p,p'*-D D D をリスク評価の対象物質とする。

薬物代謝酵素チトクローム P450 関連作用については情報が少なく、内分泌攪乱作用との直接の関連が不明確であることから、今後の科学の進展によって、チトクローム P450 の働きや内分泌攪乱作用との関連性などが解明されてきた

場合は、この報告を踏まえ、再度検討していくことが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Klotz, D.M., Beckmann, B.S., Hill, S.M., McLachlan, J.A., Walters, M.R., and Arnold, S.F. (1996) Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of *in vitro* assays. *Environmental Health Perspectives*, 104, 10, 1084-1089.
- 2) Tully, D.B., Cox, V.T., Mumtaz, M.M., Davis, V.L. and Chapin, R.E. (2000) Six high-priority organochlorine pesticides, either singly or in combination, are nonestrogenic in transfected HeLa cells. *Reproductive Toxicology*, 14, 95-102.
- 3) Maruyama, S., Fujimoto, N., Yin, H. and Ito, A. (1999) Growth stimulation of a rat pituitary cell Line MtT/E-2 by environmental estrogens *in vitro* and *in vivo*. *Endocrine Journal*, 46, 4, 513-520.
- 4) Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell S., Gould, J.C., Babai, D., Portier, C.J. and McDonnell, D.P. (1997). Evaluation of Chemicals with Endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 143, 205-212.
- 5) Loomis, A.K. and Thomas, P. (1999) Binding characteristics of estrogen receptor (ER) in Atlantic Croaker (*Micropogonias undulatus*) testis: Different affinity for estrogens and xenobiotics from that of hepatic ER. *Biology of Reproduction*, 61, 51-60.
- 6) Soto, A.M., Lin, T.M., Justicia, H., Silvia, R.M. and Sonnenschein, C. (1992) An "in culture" bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics (E-SCREEN). *Advances in Modern Environmental Toxicology*, 295-309.
- 7) Kelce, W.R., Stone, C.R., Laws, S.C., Gray, L.E., Kemppainen, J.A. and Wilson, E.M. (1995) Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375, 581-585.
- 8) Maness, S.C., McDonnell, D.P. and Gaido, K.W. (1998) Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicology and Applied Toxicology*, 151, 135-142.
- 9) Leblond, V.S. and Hontela, A. (1999) Effects of *in vitro* exposures to cadmium, mercury, zinc, and 1-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane on steroidogenesis by dispersed interrenal cells of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicological Applied Pharmacology*, 157, 16-22.
- 10) Banerjee, B.D., Ray, A. and Pasha, S.T. (1996) A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. *Indian Journal of Experimental*



Biology, 34, 517-522.

- 11) Campbell, M.A., Gyorkos, J., Leece, B., Homonko, K. and Safe, S. (1983) The effect of twenty-two organochlorine pesticides as inducers of the hepatic drug-metabolizing enzymes. *General Pharmacology*, 14, 4, 445-454.
- 12) Ganem, L.G., Trottier, E., Anderson, A. and Jefcoate, C.R. (1999) Phenobarbital induction of CYP2B1/2 in primary hepatocytes: Endocrine regulation and evidence for a single pathway for multiple inducers. *Toxicological Applied Pharmacology*, 155, 32-42.