

# アラクロール (CAS no. 15972-60-8)

## 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

アラクロールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、魚類の血中ホルモン濃度、ほ乳類の甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用を持つことが示唆された。

### (1)生態影響

- Yi ら(2007b)によって、アラクロール 1、4、16、63、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 60 日間ばく露した幼若雄キンギョ (*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で生殖腺体指数の低値、血漿中テストステロン濃度の低値、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値、1、4、16、63、500 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で肝臓中グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性の高値(250 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で低値)、1  $\mu\text{g/L}$  のばく露区のみで肝臓中 UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の高値(4、16、63、250、500 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で低値)、4、16、250、500 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で肝臓体指数の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用

### (2)甲状腺影響

- Wilson ら(1996)によって、アラクロール 126mg/kg/day を 28 日間混餌投与した雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、肝臓中 UDP グルクロニルトランスフェラーゼ活性の高値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、びまん性甲状腺濾胞細胞肥大発生率の高値が認められたが、甲状腺絶対重量、血清中トリヨードサイロニ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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

### (3)エストロゲン様作用

- Burow ら(1999)によって、アラクロール 1  $\mu\text{M}$ (=270 $\mu\text{g/L}$ )に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。また、この発現誘導は抗エストロゲン剤 ICI 182780 100nM によって阻害された。

また、アラクロール 1  $\mu\text{M}$ (=270 $\mu\text{g/L}$ )に 5 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が

検討されている。その結果として、アラクロールは、エストロゲン応答性 Bcl-2 の発現を誘導した。また、この発現誘導は ICI 182780 100nM によって阻害された。

- Klotz ら(1996)によって、アラクロール 0.1、1、10 $\mu$ M(=27、270、2,698 $\mu$ g/L)に over night ばく露した酵母 BJ2407 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、1  $\mu$ M(=270 $\mu$ g/L)以上の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

また、アラクロール 1  $\mu$ M(=270 $\mu$ g/L)に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。また、この発現誘導は 5-ヒドロキシタモキシフェン(濃度不明)によって阻害された。

## 参考文献

- Yi XH, Liu HH, Lu YT, Tao J, Ding H, Zhang M and Jiang W (2007b) Altered serum levels of sex steroids and biotransformation enzyme activities by long-term alachlor exposure in crucian carp (*Carassius auratus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 79 (3), 283-287.
- Yi X, Ding H, Lu Y, Liu H, Zhang M and Jiang W (2007a) Effects of long-term alachlor exposure on hepatic antioxidant defense and detoxifying enzyme activities in crucian carp (*Carassius auratus*). *Chemosphere*, 68 (8), 1576-1581.
- Oris JT, Winner RW and Moore MV (1991) A four-day survival and reproduction toxicity test for *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 10 (2), 217-224.
- 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.
- Wilson AG, Thake DC, Heydens WE, Brewster DW and Hotz KJ (1996) Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor. *Fundamental and Applied Toxicology*, 33 (1), 16-23.
- Burow ME, Tang Y, Collins-Burow BM, Krajewski S, Reed JC, McLachlan JA and Beckman BS (1999) Effects of environmental estrogens on tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis in MCF-7 cells. *Carcinogenesis*, 20 (11), 2057-2061.
- Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, McLachlan JA, Walters MR and Arnold SF (1996) Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of *in vitro* assays. *Environmental Health Perspectives*, 104 (10), 1084-1089.
- Petit F, Le Goff P, Cravedi JP, Valotaire Y and Pakdel F (1997) Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 19 (3), 321-335.
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (supplement 7), 113-122.
- Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J and Maghuin-Rogister G (2004) Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (3), 664-669.
- Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit

progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233 (1), 139-146.

Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS and Nuckols JR (2006) Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environmental Health Perspectives*, 114 (10), 1589-1595.

(平成 23 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 2-2 より抜粋)