

# ジメトエート (CAS no. 60-51-5)

## 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

ジメトエート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、テストステロン合成抑制、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、甲状腺ホルモン合成への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、テストステロン合成阻害、エストロゲン作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Maiti ら(1996)によって、ジメトエート(Rallis India Ltd.、純度 Rogor 30%EC) 2、4、8 mg/kg/day を約1週齢から4週間経口投与した雄ニワトリへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓中脂質過酸化酵素比活性、腎臓中脂質過酸化酵素比活性の高値、4 mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓5'-モノデオジナーゼ比活性の低値が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

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

### (2) 生殖影響

- Abdallah ら(2010)によって、ジメトエート(SEPCM、純度未記載) 5、15、28mg/kg/day を21日間経口投与した成熟雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day のばく露群で両精巣上体絶対重量の低値、5、28mg/kg/day のばく露群で形態異常精子率の高値が認められた。なお、体重、精巣上体中精子濃度、運動精子率、生存精子率、両精巣絶対重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

- Afifi ら(1991)によって、ジメトエート(Egyptian Seed Oil Chemical Co.、純度未記載)6.25、12.5mg/kg/day を65日間経口投与した成熟雄ラットへの影響(精子試験は精巣上体中精子について実施)が検討されている。その結果として、6.25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量、精囊相対重量、前立腺相対重量、血漿中テストステロン濃度、精巣上体中精子濃度、生存精子率、運動精子率の低値、形態異常精子率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—生殖腺軸への作用

- Verma と Mohanty(2009)によって、ジメトエート(Central Drug Research Institute、純度 Rogor 30%) 4、8、16mg/kg/day を妊娠6日から出産21日後まで(隔日)経口投与した Swiss マウスへの影

響(出産状況、1、22及び63日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、8 mg/kg/day 以上のばく露群で流産率の高値、16mg/kg/day のばく露群で妊娠期間の遅延が認められた。なお、同腹仔数には影響は認められなかった。

また、1日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、16mg/kg/day のばく露群で肛門生殖突起間距離の低値が認められた。

また、22日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量、ライディッヒ細胞径、精巣上体上皮主要細胞厚、精巣上体上皮主要細胞核径、黄体形成ホルモン分泌細胞径、黄体形成ホルモン分泌細胞の免疫黄体ホルモン免疫応答強度、下垂体中黄体形成ホルモン分泌細胞数、血漿中黄体ホルモン濃度、血漿中テストステロン濃度、精巣中ライディッヒ細胞数の低値、精細管の組織病理的所見発生率の高値、16mg/kg/day のばく露群で体重、精巣絶対重量、精細管直径、精巣上体管径、精巣上体管内腔径の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離には影響は認められなかった。

また、63日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量、精巣上体上皮主要細胞核径、黄体形成ホルモン分泌細胞径、精巣上体中精子数、黄体形成ホルモン分泌細胞の免疫黄体ホルモン免疫応答強度、下垂体中黄体形成ホルモン分泌細胞数、血漿中テストステロン濃度の低値、精細管の組織病理的所見発生率の高値、16mg/kg/day のばく露群で体重、精巣絶対重量、精細管直径、ライディッヒ細胞径、精巣中ライディッヒ細胞数、血漿中黄体ホルモン濃度の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離、精巣上体管径、精巣上体管内腔径、精巣上体上皮主要細胞厚には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。

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

- Astiz ら(2009)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載)15mg/kg/day を5週間(週3回)腹腔内投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 190±20g から投与開始まで1週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、血漿中遊離型テストステロン濃度、血漿中結合型テストステロン濃度、血漿中エストラジオール濃度、精巣間質細胞中総テストステロン濃度、精巣間質細胞のテストステロン産生能、精巣間質細胞のコレステロール産生能、精巣間質細胞のアラキドン酸産生能、精巣間質細胞の3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣間質細胞の17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣間質細胞の *StAR* mRNA 相対発現量、精巣間質細胞の *StAR* 蛋白質相対発現量の低値、血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣間質細胞の活性酸素種(過酸化脂質、蛋白質カルボニル、過酸化窒素及びグルタチオン)発生濃度、精巣間質細胞のシクロオキシゲナーゼ-2 相対発現量、精巣間質細胞のプロスタグランジン E<sub>2</sub> 産生能、精巣間質細胞のプロスタグランジン F<sub>2α</sub> 産生能の高値が認められた。なお、体重、増加体重、精巣絶対及び相対重量、血漿中テストステロンの遊離型/結合型比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：テストステロン合成抑制

### (3) 発達影響

- Mahadevaswami と Kaliwal(2004)によって、ジメトエート(Ralis India、純度 95%)16、20、24、28mg/kg/day を妊娠7日目から妊娠15日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(妊娠19日目に開腹)が検討されている。その結果として、24mg/kg/day 以上のばく露群で同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数の低値が認められた。なお、着床後胚消失率、胎仔生存率には影響

は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

#### (4) 甲状腺影響

- Maiti と Kar(1997)によって、ジメトエート(入手先 Loba Chemie、純度未記載 reagent grade) 2、4、8 mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した成熟雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中脂質過酸化酵素比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性の高値、4 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓 5'-モノデオジナーゼ比活性の低値、血清中サイロキシン濃度の高値が認められた。なお、増加体重、血清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。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響(T4 から T3 への変換酵素の阻害)

- Rawlings ら(1998)によって、ジメトエート(Ciba Geigy Canada Led.、Cygon240EC 純度未記載) 0.2mg/kg/day を 1～4 年(繁殖期)に最長 43 日間(週 2 回)経口投与した雌 Polypay ヒツジへの影響(血清中ホルモン濃度測定は投与 36 日後から 12 分毎 6 時間採血の平均値)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(平均値)、血清中黄体形成ホルモン濃度(基底値)の低値、血清中インシュリン濃度(平均値)の高値が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度(平均値)、血清中コルチゾール濃度(平均値)、血清中 $17\beta$ -エストラジオール濃度(平均値)、卵管内上皮細胞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：甲状腺ホルモン合成への影響

#### (5) ライディッヒ細胞への影響

- Astiz ら(2012)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載)1,000 $\mu$ g/L の濃度に 24 時間ばく露した雄 Wistar ラット由来ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、テストステロン濃度、ミトコンドリア中コレステロール濃度、ミトコンドリア中アラキドン酸濃度、 $3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、 $17\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、*StAR* 蛋白質相対発現量の低値、シクロオキシゲナーゼ-2 相対発現量、過酸化脂質濃度、プロスタグランジン  $E_2$  産生能、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  産生能の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：テストステロン合成阻害

#### (6) アストロサイトへの影響

- Astiz ら(2014)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載 Analytical grade) 2,000 $\mu$ g/L の濃度に 24 時間ばく露した 1 日齢雄 CD1 マウス脳由来アストロサイトへの影響が検討されている。その結果として、インターロイキン 6 mRNA 相対発現量、インターロイキン  $1\beta$  mRNA 相対発現量、腫瘍壊死因子  $\alpha$  mRNA 相対発現量、ステロイド産生急性調節蛋白質 mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量、アロマトラーゼ mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体  $\alpha$  蛋白質相対発現量、活性酸素発生量の高値が認められた。なお、エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体  $\beta$  蛋白質相対発現量、インターフェロン- $\gamma$  誘導性蛋白質 10 mRNA 相対発現量、カスパーゼ 3 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、インターロイキン 6 mRNA 相対発現量、インターロイキン  $1\beta$  mRNA 相対発現量、腫瘍壊死因子  $\alpha$  mRNA 相対発現量、活性酸素発生量の高値は、 $17\beta$ -エストラジオール 0.1nM 共存下では認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

## 参考文献

- Andersen TH, Tjornhoj R, Wollenberger L, Slothuus T and Baun A (2006) Acute and chronic effects of pulse exposure of *Daphnia magna* to dimethoate and pirimicarb. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (5), 1187-1195.
- Maiti PK, Gupta P, Chaurasia SS and Kar A (1996) Dimethoate induced lipid peroxidation and inhibition of type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity in young cockerel. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 57 (2), 335-340.
- Solecki R, Niemann L, Gericke C and Chahoud I (2001) Dietary administration of dimethoate to the Japanese quail: reproductive effects and successful hatchability of eggs. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 67 (6), 807-814.
- Abdallah FB, Slima AB, Dammak I, Keskes-Ammar L and Mallek Z (2010) Comparative effects of dimethoate and deltamethrin on reproductive system in male mice. *Andrologia*, 42 (3), 182-186.
- Afifi NA, Ramadan A, El-Aziz MI and Saki EE (1991) Influence of dimethoate on testicular and epididymal organs, testosterone plasma level and their tissue residues in rats. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 98 (11), 419-423.
- Verma R and Mohanty B (2009) Early-life exposure to dimethoate-induced reproductive toxicity: evaluation of effects on pituitary-testicular axis of mice. *Toxicological Sciences*, 112 (2), 450-458.
- Astiz M, Hurtado de Catalfo GE, de Alaniz MJ and Marra CA (2009) Involvement of lipids in dimethoate-induced inhibition of testosterone biosynthesis in rat interstitial cells. *Lipids*, 44 (8), 703-718.
- Farag AT, El-Aswad AF and Shaaban NA (2007) Assessment of reproductive toxicity of orally administered technical dimethoate in male mice. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 232-238.
- Mahadevaswami MP and Kaliwal BB (2005) Effect of different schedules and efficacy of progesterone on implantation in dimethoate treated albino mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20 (2), 251-257.
- Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA and Fonnum F (1994) The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochemical Research*, 19 (5), 569-574.
- Sayim F (2007) Histopathological effects of dimethoate on testes of rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 78 (6), 479-484.
- Courtney KD, Andrews JE, Springer J and Dalley L (1985) Teratogenic evaluation of the pesticides baygon,

carbofuran, dimethoate and EPN. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 20 (4), 373-406.

Farag AT, Karkour TA and El Okazy A (2006) Developmental toxicity of orally administered technical dimethoate in rats. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 77 (1), 40-46.

Mahadevaswami MP and Kaliwal BB (2004) Evaluation of dimethoate toxicity on pregnancy in albino mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 15 (3-4), 211-221.

Maiti PK and Kar A (1997) Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3,3',5-triiodothyronine in mice: the possible involvement of the lipid peroxidative process. *Toxicology Letters*, 91 (1), 1-6.

Rawlings NC, Cook SJ and Waldbillig D (1998) Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 54 (1), 21-36.

Hagar HH, Azza H and Fahmy (2002) A biochemical, histochemical, and ultrastructural evaluation of the effect of dimethoate intoxication on rat pancreas. *Toxicology Letters*, 133 (2-3), 161-170.

Chakraborty T, Katsu Y, Zhou LY, Miyagawa S, Nagahama Y and Iguchi T (2011) Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro* - *in vivo* correlation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 123 (3-5), 115-121.

Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H and Wang X (2002) Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 65 (19), 1419-1435.

Astiz M, Hurtado de Catalfo G, de Alaniz MJ and Marra CA (2012) Exogenous arachidonate restores the dimethoate-induced inhibition of steroidogenesis in rat interstitial cells. *Lipids*, 47 (6), 557-569.

Astiz M, Acaz-Fonseca E and Garcia-Segura LM (2014) Sex differences and effects of estrogenic compounds on the expression of inflammatory molecules by astrocytes exposed to the insecticide dimethoate. *Neurotoxicity Research*, 25 (3), 271-285.

Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM and Bonefeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.