

# カルバリル (CAS no. 63-25-2)

## 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

\*\*：USEPA EDSP において指摘された作用

カルバリルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、比較的高濃度でミジンコ類、貝類、両生類及びほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆されており、また、疫学的調査において尿中 1-ナフトール(カルバリル分解物に相当)濃度と精子濃度、精子運動率及び精子直線速度に負の相関が認められた。

### (1) 生態影響

● Hanazato と Dodson (1995)によって、カルバリル 5、10µg/L に孵化 24 時間未満令から 9 令までばく露(高溶存酸素条件)されたミジンコ(*Daphnia pulex*)への影響が検討されている。その結果として、5 µg/L 以上のばく露区で成熟個体に達するまでの所要日数の遅延、初回産卵における卵数の低値、成熟個体の体長の低値、成長速度の低値が認められた。

また、カルバリル 5、10µg/L に孵化 24 時間未満令から 9 令までばく露(低溶存酸素条件)されたミジンコ(*D. pulex*)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L のばく露区で成長速度の低値が認められた。

● Tripathi と Singh(2003)によって、カルバリル 1,000、3,000、6,000、9,000µg/L に 96 時間ばく露したモノアラガイ科の一種(*Lymnaea acuminata*)への影響が検討されている。その結果として、1,000µg/L 以上のばく露区で神経、生殖腺及び肝臓中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、産卵数の低値が認められた。

● Vonesh と Buck(2007)によって、カルバリル 7,000µg/L に 23 日間ばく露したアマガエル属の一種(*Hyla chrysoscelis*)への影響が検討されている。その結果として、産卵数の低値が認められた。

### (2) 生殖影響

● Shtenberg と Rybakova (1968)によって、カルバリル 7、14、70mg/kg/day を 1 年間経口投与した雌雄ラットへの影響が検討されている。その結果として、7 mg/kg/day 以上のばく露群で精子運動性の低値、14mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、血液中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、発情間期の長期化による性周期の遅延、70mg/kg/day のばく露群で甲状腺のよう素取り込み速度の低値が認められた。

### (3) 雄性生殖影響

- Pant ら(1996)によって、カルバリル 25、50、100mg/kg/day を 60 日間(週 5 日)経口投与した成熟雄 Drucker ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巣上体中精子数の低値、奇形精子率の高値が認められた。

また、カルバリル 25、50、100mg/kg/day を 60 日間(週 5 日)経口投与した幼若雄 Drucker ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巣上体中精子数の低値、奇形精子率の高値が認められた。

- Pant ら(1995)によって、カルバリル 50、100mg/kg/day を 90 日間(週 5 日)経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で運動精子率の低値、精巣上体中精子数の低値、奇形精子率の高値、精巣中ラクテートデヒドロゲナーゼ活性の高値、精巣中  $\gamma$ -グルタミルトランススベプチダーゼ活性の高値、100mg/kg/day のばく露群で精巣中グルコース-6 リン酸デヒドロゲナーゼ活性の低値、精巣中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の低値、体重の低値が認められた。

### (4) エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用

- Klotz ら(1997)によって、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いた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、カルバリルは、0.1 $\mu$ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導し、0.1 $\mu$ M の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール 0.5nM によるルシフェラーゼの発現を阻害した。

また、Ishikawa 子宮内膜がん細胞を用いたレポーターアッセイにおいては、0.1 $\mu$ M の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール 1 nM によるルシフェラーゼの発現を阻害したが、0.1 $\mu$ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導しなかった。

また、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 エストロゲン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、1、10 $\mu$ M の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール 0.5nM の受容体結合を阻害した。

### (5) 抗プロゲステロン様作用

- Klotz ら(1997)によって、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 T47D を用いたレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトプロゲステロ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、カルバリルは、0.1 $\mu$ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導し、0.1 $\mu$ M の濃度においてプロゲステロン 1 nM によるルシフェラーゼの発現を阻害した。

また、カルバリルについて、ヒト乳がん細胞 T47D プロゲステロン受容体への結合阻害試験が検討されている。その結果として、カルバリルは、1、10 $\mu$ M の濃度においてプロゲステロン受容体アゴニスト R5020 1nM の受容体結合を阻害した。

- Cheng ら(2006)によって、カルバリル 1、5、25、125 $\mu$ M に 24 時間ばく露したヒト顆粒膜黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu$ M 以上のばく露区で卵胞刺激ホルモン誘導性プロゲステロン分泌量の低値、5  $\mu$ M 以上のばく露区で卵胞刺激ホルモン誘導性 cAMP 分泌量の低値、25 $\mu$ M 以上のばく露区でプロゲステロン分泌量の低値、cAMP 分泌量の低値が認められた。

また、カルバリル 25、125 $\mu$ M に 24 時間ばく露したヒト顆粒膜黄体細胞への影響が検討され

ている。その結果として、25 $\mu$ M 以上のばく露区でプロゲステロン分泌量の低値、StAR(ステロイド合成急性調節蛋白質) mRNA 発現量の低値、cAMP 分泌量の低値が認められた。

#### (6) 抗甲状腺ホルモン様作用

- Sun ら(2008)によって、カルバリルについて、ヒト肝がん細胞 HepG2 を用いたレポーターアッセイ(リガンド結合領域に甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  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、カルバリルは、IC<sub>50</sub>値 84 $\mu$ M の濃度においてトリヨードチロニン 5 nM によるルシフェラーゼの発現を阻害したが、10、50、100 $\mu$ M の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導しなかった。

#### (7) 疫学的調査

- Meeker ら(2004)によって、カルバリルについて、米国ボストン市 Massachusetts General Hospital にて 2000 年 1 月から 2003 年 4 月にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者(男性 272 名)への影響が検討されている。その結果として、尿中 1-ナフトール(カルバリル分解物に相当)濃度のロジスティック回帰分析(三分位間)において、精子濃度及び精子運動率とに負の相関(低濃度三分位と中及び高濃度三分位間)が認められた。また、1-ナフトール(カルバリル分解物に相当)濃度の多変数線形回帰分析(三分位間)において精子運動率及び精子直線速度に負の相関が認められた。
- Meeker ら(2006b)によって、カルバリルについて、米国ボストン市 Massachusetts General Hospital にて 2000 年 1 月から 2003 年 4 月にかけて不妊症診断に訪れた女性の配偶者(男性 268 名)への影響が検討されている。その結果として、尿中 1-ナフトール(カルバリル分解物に相当)濃度の多変数線形回帰分析(五分位間)において血清中テストステロン濃度とに負の相関が認められた。

## 参考文献

- Bhattacharya S (1993) Target and non-target effects of anticholinesterase pesticides in fish. *Science of Total Environment, Supplement*, 859-866.
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54 (1), 138-153.
- Bohonowych JE and Denison MS (2007) Persistent binding of ligands to the aryl hydrocarbon receptor. *Toxicological Sciences*, 98 (1), 99-109.
- Bursian SJ and Edens FW (1977) The prolonged exposure of Japanese quail to carbaryl and its effects on growth and reproductive parameters. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 17 (3), 360-368.
- Cheng S, Chen J, Qiu Y, Hong X, Xia Y, Feng T, Liu J, Song L, Zhang Z and Wang X (2006) Carbaryl inhibits basal and FSH-induced progesterone biosynthesis of primary human granulosa-lutein cells. *Toxicology*, 220 (1), 37-45.
- Choudhury C, Ray AK, Bhattacharya S and Bhattacharya S (1993) Non lethal concentrations of pesticide impair ovarian function in the freshwater perch, *Anabas testudineus*. *Environmental Biology of Fishes*, 36 (3), 319-324.
- Collins TFX, Hansen WH and Keeler HV (1971) The effect of carbaryl (Sevin) on reproduction of the rat and the gerbil. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 19 (2), 202-216.
- DeRosa CT, Taylor DH, Farrell MP and Seilkop SK (1976) Effects of Sevin on the reproductive biology of the *Coturnix*. *Poultry Science*, 55 (6), 2133-2141.
- Farage-Elawar M and Blaker WD (1992) Chick embryo exposure to carbamates alters neurochemical parameters and behavior. *Journal of Applied Toxicology*, 12 (6), 421-426.
- Ghosh P, Bhattacharya S and Bhattacharya S (1990) Impairment of the regulation of gonadal function in *Channa punctatus* by metacid-50 and carbaryl under laboratory and field conditions. *Biomedical and Environmental Sciences*, 3 (1), 106-112.
- Gregory DA, Johnson DL and Thompson BH (1993) The impact of bran baits treated with the insecticides carbaryl, chlorpyrifos, and dimethoate on the survivorship and reproductive success of non-target mouse populations. *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 45 (1-2), 95-103.

- Hanazato T and Dodson SI (1992) Complex effects of a kairomone of *Chaoborus* and an insecticide on *Daphnia pulex*. *Journal of Plankton Research*, 14 (12), 1743-1755.
- Hanazato T and Dodson SI (1995) Synergistic effects of low oxygen concentration, predator kairomone, and a pesticide on the cladoceran *Daphnia pulex*. *Limnology and Oceanography*, 40 (4), 700-709.
- Klotz DM, Arnold SF and McLachlan JA (1997) Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60 (17), 1467-1475.
- Lechner DM and Abdel-Rahman MS (1984) A teratology study of carbaryl and malathion mixtures in rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 14 (2-3), 267-278.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P and Rahmani R (2006) Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences*, 79 (12), 1160-1169.
- Lillie RJ (1973) Studies on the reproductive performance and progeny performance of caged White Leghorns fed malathion and carbaryl. *Poultry Science*, 52 (1), 266-272.
- Luca D and Bălan M (1987) Sperm abnormality assay in the evaluation of the genotoxic potential of carbaryl in rats. *Morphology and Embryology*, 33 (1), 19-22.
- Mathur A and Bhatnagar P (1991) A teratogenic study of carbaryl in Swiss albino mice. *Food and Chemical Toxicology*, 29 (9), 629-632.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R and Hauser R (2004) The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 112 (17), 1665-1670.
- Meeker JD, Barr DB and Hauser R (2006a) Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 437-442.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB and Hauser R (2006b) Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology*, 17 (1), 61-68.
- Murray FJ, Staples RE and Schwetz BA (1979) Teratogenic potential of carbaryl given to rabbits and mice by gavage or by dietary inclusion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51 (1), 81-89.
- Pant N, Srivastava SC, Prasad AK, Shankar R and Srivastava SP (1995) Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Veterinary and Human Toxicology*, 37 (5), 421-425.
- Pant N, Shankar R and Srivastava SP (1996) Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 15 (9), 736-738.

- Ray SK and Poddar MK (1985) Central cholinergic-dopaminergic interaction in carbaryl-induced tremor. *European Journal of Pharmacology*, 119 (3), 251-253.
- Rohr JR, Elskus AA, Shepherd BS, Crowley PH, McCarthy TM, Niedzwiecki JH, Sager T, Sih A and Palmer BD (2003) Lethal and sublethal effects of atrazine, carbaryl, endosulfan, and octylphenol on the streamside salamander (*Ambystoma barbouri*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (10), 2385-2392.
- Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D and Curtis KM (1997) Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*, 146 (12), 1025-1036.
- Schein LG, Donovan MP, Thomas JA and Felice PR (1979) Effects of pesticides on <sup>3</sup>H-dihydrotestosterone binding to cytosol proteins from various tissues of the mouse. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3 (1-2), 461-470.
- Shtenberg AI and Rybakova MN (1968) Effect of carbaryl on the neuroendocrine system of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6 (4), 461-467.
- Sinha N, Lal B and Singh TP (1991a) Carbaryl-induced thyroid dysfunction in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21 (3), 240-247.
- Sinha N, Lal B and Singh TP (1991b) Pesticides induced changes in circulating thyroid hormones in the freshwater catfish *Clarias batrachus*. *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 100 (1-2), 107-110.
- Sun H, Shen OX, Xu XL, Song L and Wang XR (2008) Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription in vitro. *Toxicology*, 249 (2-3), 238-242.
- Thomas JA, Dieringer CS and Schein L (1974) Effects of carbaryl on mouse organs of reproduction. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 28 (1), 142-145.
- Tripathi PK and Singh A (2003) Toxic effects of dimethoate and carbaryl pesticides on reproduction and related enzymes of the freshwater snail *Lymnaea acuminata*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71 (3), 535-542.
- Vonesh JR and Buck JC (2007) Pesticide alters oviposition site selection in gray treefrogs. *Oecologia*, 154 (1), 219-226.
- Weil CS, Woodside MD, Carpenter CP and Smyth HF Jr (1972) Current status of tests of carbaryl for reproductive and teratogenic effect. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 21 (3), 390-404.
- Weil CS, Woodside MD, Bernard JB, Condra NI, King JM and Carpenter CP (1973) Comparative effect of carbaryl on rat reproduction and guinea pig teratology when fed either in the diet or by stomach intubation.

Toxicology and Applied Pharmacology, 26 (4), 621-638.

Whorton MD, Milby TH, Stubbs HA, Avashia BH and Hull EQ (1979) Testicular function among carbaryl-exposed employees. Journal of Toxicology and Environmental Health, 5 (5), 929-941.

Xia Y, Cheng S, Bian Q, Xu L, Collins MD, Chang HC, Song L, Liu J, Wang S and Wang X (2005) Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. Toxicological Sciences, 85 (1), 615-623.

(平成 22 年度第 1 回作用・影響評価検討部会 資料 1-2 より抜粋)