

テブコナゾール (CAS no. 107534-96-3)

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

テブコナゾールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマターゼへの影響を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Yu ら(2013)によって、テブコナゾール 1,000、2,000、4,000µg/L(設定濃度)に受精後 2 時間から孵化後 120 時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(稚魚全身を用いて試験)が検討されている。その結果として、1,000µg/L 以上のばく露区でトランスサイレチン mRNA 相対発現量の高値、2,000µg/L 以上のばく露区で副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン mRNA 相対発現量、甲状腺刺激ホルモン TSHβ mRNA 相対発現量、ウリジン二りん酸グルクロノシルトランスフェラーゼ UGT1ab mRNA 相対発現量、Sodium/Iodide Symporter mRNA 相対発現量、サイロシンデオナーゼ Dio2 mRNA 相対発現量、甲状腺ホルモン受容体 TRβ mRNA 相対発現量の高値、4,000µg/L のばく露区でサイロキシン濃度の低値、トリヨードサイロニ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—甲状腺軸への作用

(2) 生殖影響

- Moser ら(2001)によって、テブコナゾール 6、20、60mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 7 日後まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、出産及び新生仔発達において、20mg/kg/day のばく露群で雌仔動物の膈開口日の早期化、60mg/kg/day のばく露群で同腹死亡出産仔数の高値が認められた。なお、雄及び雌の眼瞼開裂日、1 日齢雄及び雌仔動物の肛門生殖突起間距離(AGD)、雄仔動物の包皮分離日、21 日齢雄及び雄仔動物体重には影響は認められなかった。46 日齢雄仔動物において、20mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値(相対重量は 60mg/kg/day 群で低値)、60mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量、脾臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、精巣上体相対重量には影響は認められなかった。46 日齢雌仔動物において、20mg/kg/day のばく露群で腎臓相対重量の低値、60mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、子宮相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。152 日齢雄仔動物において、60mg/kg/day のばく露群で体重、腎臓絶対重量、

精巢上体絶対重量の低値、脾臓相対重量の高値が認められた。152日齢雌仔動物(妊娠19日目)において、6及び20mg/kg/dayのばく露群で腎臓相対重量、子宮絶対重量(妊娠子宮重量-胎仔重量)サンゴの低値、20mg/kg/dayのばく露群で脾臓相対重量の低値、60mg/kg/dayのばく露群で補正体重(体重-妊娠子宮重量)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用

- Hassら(2012)によって、テブコナゾール12.5、50mg/kg/dayを妊娠7日目から出産後16日目まで経口投与した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のばく露群で22~24日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離絶対値及び体重補正值の低値、13日齢雄仔動物の乳輪数の高値が認められた。

なお、本論文における*in vitro*試験については、詳細な記載がなされていなかったため、信頼性評価の対象外とした。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

- Taxvigら(2007)によって、テブコナゾール50、100mg/kg/dayを妊娠7日目から出産後16日目まで経口投与した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13日齢雄仔動物の乳輪数、21日齢雄仔動物の精巢中17 α -ヒドロキシプロゲステロン濃度の高値、50mg/kg/dayのばく露群で21日齢雄仔動物の精巢中プロゲステロン濃度の高値、100mg/kg/dayのばく露群で出産1日後母動物増加体重、妊娠21日目母動物増加体重、21日齢雄仔動物精巢中テストステロン濃度、妊娠21日目母動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、妊娠期間の遅延、着床後胚消失率、周産期胚消失率、新生仔死亡率、13日齢雌仔動物の肛門生殖突起間距離(AGD)絶対値及び体重補正值、妊娠21日目母動物血清中プロゲステロン濃度、16日齢雄仔動物肝臓絶対重量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、視床下部-下垂体-甲状腺軸への作用、抗アンドロゲン様作用

- Taxvigら(2008)によって、50mg/kg/dayを妊娠7日目から15日間経口投与したWistarラットへの影響が検討されている。その結果として、母動物血清中17 β -エストラジオール濃度、着床後胚消失率の低値、雄胎仔精巢中プロゲ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-生殖腺軸への作用

(3) 抗エストロゲン作用

- Kjaerstadら(2010a)によって、テブコナゾール0.001から150 μ M(=0.3から46,000 μ g/L)までの濃度に6日間ばく露(17 β -エストラジオール10pM共存下)したヒト乳がん細胞MCF-7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1.6 μ M(=492 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀値49 μ M(=15,100 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

(4) 抗アンドロゲン作用

- Kjaerstadら(2010b)によって、テブコナゾール0.025~50 μ M(=7.7~15,400 μ g/L)の濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニストR1881 0.01nM共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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、0.5 μ M(=154 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。
- Kjaerstadら(2010a)によって、テブコナゾール0.025から50 μ M(=7.7から15,400 μ g/L)までの濃

度にはばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下、ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつ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、3.1 μ M(=954 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀値 8.1 μ M(=2,490 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(5) アロマターゼへの影響

- Kjaerstad ら(2010a)によって、テブコナゾール 0.1、0.3、1、3、10、30 μ M(=30.8、92.3、308、923、3,080、9,230 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=30.8 μ g/L)以上のばく露区及び IC₅₀値 0.5 μ M(=154 μ g/L)でテストステロン産生量、3 μ M(=923 μ g/L)以上の濃度区及び IC₅₀値 1.2 μ M(=369 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール産生量の低値、10 μ M(=3,080 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン産生量の高値が認められた。

また、テブコナゾール 0.001 から 150 μ M(=0.3 から 46,000 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露(テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=3,080 μ g/L)以上の濃度区、IC₅₀ 値 17 μ M(=5,230 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導の阻害(アロマターゼ活性の阻害と解釈される)が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害、プロゲステロン産生亢進

- Kjaerstad ら(2010b)によって、テブコナゾール 0.1~30 μ M(=30.8~9,230 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=30.8 μ g/L)以上のばく露区でテストステロン産生量、1 μ M(=308 μ g/L)以上の濃度区で 17 β -エストラジオール産生量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン産生阻害、テストステロン産生阻害

参考文献

- Tureson EU, Stiernstrom S, Minten J, Adolfsson-Erici M, Bengtsson BE and Breitholtz M (2007) Development and reproduction of the freshwater harpacticoid copepod *Attheyella crassa* for assessing sediment-associated toxicity. *Aquatic Toxicology*, 83 (3), 180-189.
- Yu L, Chen M, Liu Y, Gui W and Zhu G (2013) Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae following exposure to hexaconazole and tebuconazole. *Aquatic Toxicology*, 138-139, 35-42.
- Moser VC, Barone S, Jr., Smialowicz RJ, Harris MW, Davis BJ, Overstreet D, Mauney M and Chapin RE (2001) The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. *Toxicological Sciences*, 62 (2), 339-352.
- Jacobsen PR, Axelstad M, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Mandrup KR, Berthelsen LO, Vinggaard AM and Hass U (2012) Persistent developmental toxicity in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 237-250.
- Hass U, Boberg J, Christiansen S, Jacobsen PR, Vinggaard AM, Taxvig C, Poulsen ME, Herrmann SS, Jensen BH, Petersen A, Clemmensen LH and Axelstad M (2012) Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides. *Reproductive Toxicology*, 34 (2), 261-274.
- Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR and Vinggaard AM (2007) Endocrine-disrupting activities *in vivo* of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicological Sciences*, 100 (2), 464-473.
- Taxvig C, Vinggaard AM, Hass U, Axelstad M, Metzdorff S and Nellemann C (2008) Endocrine-disrupting properties *in vivo* of widely used azole fungicides. *International Journal of Andrology*, 31 (2), 170-177.
- Kjaerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM and Andersen HR (2010a) Endocrine disrupting effects *in vitro* of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reproductive Toxicology*, 30 (4), 573-582.
- Kjaerstad MB, Taxvig C, Andersen HR and Nellemann C (2010b) Mixture effects of endocrine disrupting compounds *in vitro*. *International Journal of Andrology*, 33 (2), 425-433.
- Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GW and van den Berg M (2002) Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182 (1), 44-54.