

ベノミル (CAS no. 17804-35-2)

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

ベノミ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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Spencer ら(1996)によって、ベノミル 500、1,000mg/kg/day を疑妊娠 5 日目(1 日目に子宮頸部刺激処置、4 日目に内膜脱離誘導処置)から 5 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対湿重量、子宮内膜蛋白質含有量の低値が認められた。なお、血清中 17 β -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、子宮内膜中エストロゲン受容体濃度、子宮内膜中プロゲステロン受容体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：抗エストロゲン様作用

- Carter ら(1984)によって、ベノミル 125、250、500、1,000mg/kg/day を 75 日齢から 5 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(最終投与 29 日後に採血、31 日後に剖検)が検討されている。その結果として、精巣上体頭中精子数に用量相関的な低値傾向、血清中卵胞刺激ホルモン濃度に用量相関的な高値傾向が認められた。なお、精巣絶対重量、精囊絶対重量、精巣上体頭絶対重量、精巣上体尾絶対重量、精巣上体尾中精子数、輸精管中精子数、体重、増加体重には影響は認められなかった。

また、ベノミル 125、250、500、1,000mg/kg/day を 54 日齢から 5 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(最終投与 29 日後に採血、31 日後に剖検)が検討されている。その結果として、精巣絶対重量、精巣上体尾絶対重量、精巣上体尾中精子数に用量相関的な低値傾向が認められた。なお、精囊絶対重量、精巣上体頭絶対重量、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣上体頭中精子数、輸精管中精子数、体重、増加体重には影響は認められなかった。

また、ベノミル 125、250、500、1,000mg/kg/day を 33 日齢から 5 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響(最終投与 29 日後に採血、31 日後に剖検)が検討されているが、精巣絶対重量、精囊絶対重量、精巣上体頭絶対重量、精巣上体尾絶対重量、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣上体頭中精子数、精巣上体尾中精子数、輸精管中精子数、体重、増加体重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：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

(2) エストロゲン作用

- Kim ら(2009)によって、ベノミル $1\ \mu\text{M}(=290\ \mu\text{g/L})$ の濃度に 4 日間ばく露したゼブラフィッシュ胚(ヒトエストロゲン受容体を発現と思われる)によるレポーターアッセイ(エスト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緑色蛍光蛋白質に転結した脳アロマターゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、脳アロマターゼ発現誘導が認められた。

(3) エストロゲン作用または抗エストロゲン作用

- Scippo ら(2004)によって、ベノミル $1,000\ \mu\text{M}(=290,000\ \mu\text{g/L})$ までの濃度範囲で、ヒトエストロゲン受容体 α を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $205\ \mu\text{M}(=59,500\ \mu\text{g/L})$ の濃度で標識 17β -エストラジオール $2\ \text{nM}$ による結合を阻害した。

(4) 卵巣顆粒膜様腫瘍細胞への影響

- Morinaga ら(2004)によって、ベノミル $1, 2, 4, 6, 8, 10\ \mu\text{M}(=290, 580, 1,160, 1,740, 2,320, 2,900\ \mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜様腫瘍細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、 $4\ \mu\text{M}(=1,160\ \mu\text{g/L})$ 以上のばく露区でアロマターゼ相対発現量の高値が認められた。

また、 $10\ \mu\text{M}(=2,900\ \mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜様腫瘍細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、アロマターゼ相対発現量、アロマターゼ mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、プロゲステロン産生量、P40scc mRNA 相対発現量、StAR mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、 $10\ \mu\text{M}(=2,900\ \mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露した正常ヒト卵巣顆粒膜細胞への影響が検討されている。その結果として、アロマターゼ相対発現量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：その他の作用（アロマターゼ活性上昇作用）

参考文献

- Linder RE, Rehnberg GL, Strader LF and Diggs JP (1988) Evaluation of reproductive parameters in adult male Wistar rats after subchronic exposure (gavage) to benomyl. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25 (3), 285-298.
- Kavlock RJ, Chernoff N, Gray LE, Jr., Gray JA and Whitehouse D (1982) Teratogenic effects of benomyl in the Wistar rat and CD-1 mouse, with emphasis on the route of administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 62 (1), 44-54.
- Hess RA, Moore BJ, Forrer J, Linder RE and Abuel-Atta AA (1991) The fungicide benomyl (methyl 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolecarbamate) causes testicular dysfunction by inducing the sloughing of germ cells and occlusion of efferent ductules. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17 (4), 733-745.
- Piersma AH, Verhoef A and Dortant PM (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolecarbamate (benomyl). *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 15 (2), 93-100.
- Linder RE, Strader LF, Slott VL and Suarez JD (1992) Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*, 6 (6), 491-505.
- Carter SD and Laskey JW (1982) Effect of benomyl on reproduction in the male rat. *Toxicology Letters*, 11 (1-2), 87-94.
- Spencer F, Chi L and Zhu MX (1998) Biochemical characterization of benomyl inhibition on endometrial growth during decidualization in rats. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 444, 163-169.
- Spencer F, Chi L and Zhu MX (1996) Effect of benomyl and carbendazim on steroid and molecular mechanisms in uterine decidual growth in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16 (3), 211-214.
- Carter SD, Hein JF, Rehnberg GL and Laskey JW (1984) Effect of benomyl on the reproductive development of male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 13 (1), 53-68.
- Barnes TB, Verlangieri AJ and Wilson MC (1983) Reproductive toxicity of methyl-1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazole carbamate (benomyl) in male Wistar rats. *Toxicology*, 28 (1-2), 103-115.
- Vergieva T (1998) Single day treatment - a feasible tool in revealing not dependent on maternal toxicity teratogenic potential. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 444, 191-199.
- Zeman FJ, Hoogenboom ER, Kavlock RJ and Semple JL (1986) Effects on the fetus of maternal benomyl

exposure in the protein-deprived rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 17 (4), 405-417.

Hoogenboom ER, Ransdell JF, Ellis WG, Kavlock RJ and Zeman FJ (1991) Effects on the fetal rat eye of maternal benomyl exposure and protein malnutrition. *Current Eye Research*, 10 (7), 601-612.

Ellis WG, Semple JL, Hoogenboom ER, Kavlock RJ and Zeman FJ (1987) Benomyl-induced craniocerebral anomalies in fetuses of adequately nourished and protein-deprived rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 7 (4), 357-375.

Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Na YR, Park SH, Lee HK, Dutta NK, Kawakami K and Park JH (2009) Benomyl induction of brain aromatase and toxic effects in the zebrafish embryo. *Journal of Applied Toxicology*, 29 (4), 289-294.

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.

Morinaga H, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N and Nawata H (2004) A benzimidazole fungicide, benomyl, and its metabolite, carbendazim, induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology*, 145 (4), 1860-1869.

(平成 27 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 参考資料 2-1 より抜粋)