

ジクロベニル (CAS no. 1194-65-6)

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

ジクロベニ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、抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。

なお、米国環境保護庁の EDSP においては、ジクロベニルについてアンドロゲン様作用または抗アンドロゲン様作用を確認するためにメダカ拡張 1 世代繁殖試験 MEOGRT を実施する対象物質としている。

(1)生態影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Chemtura Corporation (2011)によって、ジクロベニル(Chemtura Corporation とと思われる、99.3%) 19、190、1,900µg/L(測定濃度)(設定濃度 20、200、2,000µg/L に相当)に Nieuwkoop-Faber (NF) stage 51 から 21 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)幼生への影響(AMA: Amphibian Metamorphosis Assay, OECD TG231)が検討されている。その結果として、19µg/L 以上のばく露区で到達 NF ステージ(21 日後)の低値、19µg/L のばく露区で後肢長(HLL: hind-limb length、21 日後)の高値、1,900µg/L のばく露区で甲状腺の組織病理学的検査における異常所見(濾胞細胞肥大の頻度及び重篤度の高値、21 日後)の発生が認められた。なお、死亡率(7、21 日後)、臨床的兆候、体重(7、21 日後)、体長(SVL: snout-vent length、7、21 日後)、非同期発達個体率(7、21 日後)、甲状腺の肉眼的検査(21 日後)における所見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

EDSP では、溶媒対照区との比較では影響は認められないとの判断を示している。ただし、到達 NF ステージ(21 日後)の低値については、溶媒対照区との比較では有意差が検出される点に注意を要する。

本試験における有意差検定は全般 Negative Control 区(溶媒無添加対照区)との比較において実施しているが、エンドポイントによっては溶媒対照区(溶媒としてアセトン 100µL/L 使用)との比較も実施している。到達 NF ステージ(21 日後)については、これらの対照区間に有意差が認められている点に注意を要する。

- Chemtura Corporation (2011)によって、ジクロベニル(Chemtura Corporation とと思われる、99.3%) 21、210、2,100µg/L(測定濃度)(設定濃度 21、200、2,000µg/L に相当)に 21 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響(FSTRA: Fish Short-term Reproduction Assay, OECD TG229)が検討されている。その結果として、21µg/L 以上のばく露区で雄結節スコア(tubercle score)の低値、210µg/L 以上のばく露区で産卵数の低値、成熟卵胞閉塞率、雌生殖

腺発達ステージの高値、2,100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体色(雌雄と思われる)の明黄色化が認められた。なお、雌雄生存率、雌雄体重、雌雄体長、受精率、雌雄生殖腺体指数、雌雄血漿中ビテロゲン濃度、雌結節スコア、雄生殖腺発達ステージ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：抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用
EDSPでは、雌雄に限定的な生殖影響が認められたとの判断を示している。

本試験における有意差検定は全般 Negative Control区(溶媒無添加対照区)との比較において実施しているが、エンドポイントによっては溶媒対照区(溶媒としてアセトン 100 $\mu\text{L/L}$ 使用)との比較も実施している点に注意を要する。

(2) アンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Chemtura Corporation (2011)によって、ジクロベニル(Chemtura Canada、99.3%) 0.0001～1,000 μM (=0.0172～172,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアンドロゲン受容体(SD ラット前立腺腹葉サイトゾル)による標識 R1881(アンドロゲンアゴニスト)1 nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 141 μM (=24,300 $\mu\text{g/L}$ 、原記載値は $\log \text{IC}_{50} - 3.85\text{M}$)の濃度で結合阻害が認められた。

EDSPでは、結合が認められるとの判断を示している。

参考文献

Yoon H, Enquist LW and Dulac C (2005) Olfactory inputs to hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. *Cell*, 123 (4), 669-682.

Petit F, LeGoff 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.

下記出典は未公開報告書であるが、米国環境保護庁の EDSP による物質ごとの評価書において引用されており、その内容が以下の website にて公開されている。

United States Environmental Protection Agency、Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Screening Determinations and Associated Data Evaluation Records

(<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>)

Tobor-Kaplon MA (2011) Amphibian Metamorphosis (Frog) Test With Dichlobenil Technical. Unpublished study performed by Notox B.V., Hambakenwetering 7, 5231 DD's-Hertogenbosch, The Netherlands. Notox Project 495785. Notox Substance 202841/A. Study sponsored by Chemtura Corporation, 199 Benson Road, Middlebury, CT 06749. Study completed October 20, 2011.

Migchielsen Ing. MHJ (2011) Fish Short-term Reproduction Assay with Dichlobenil Technical. Unpublished study performed by NOTOX B.V., Hambakenwetering 7, The Netherlands. Lab Study No.: 495786; Sponsor No.: EDSP-027401-120. Study sponsored by Chemtura Corporation, Middlebury, CT. Study completed September 22, 2011.

Sawhney Coder P (2011) A Pubertal Development and Thyroid Function Assay of Dichlobenil Administered Orally in Intact Juvenile/Peripubertal Female Rats. WIL Research Laboratories. LLC, Ashland, OH. Laboratory Study No.: WIL- 12431, December 7, 2011. Unpublished. Sawhney Coder, P. (2011)

Sawhney Coder P (2011) A 7-Day Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity Study of Dichlobenil Technical in Juvenile Rats for the Endocrine Disruption Screening Program. WIL Research Laboratories. LLC, Ashland, OH. Laboratory Study No.: WIL-12437, December 7, 2011. Unpublished. Chemtura Corporation, 199 Benson Road, Middlebury, CT

Meerts IAT (2011) Dichlobenil Technical: Androgen Receptor Binding (Rat Prostate Cytosol). NOTOX B.V., The Netherlands. Laboratory Project Identification number: 495779, December 9, 2011. Unpublished.

Meerts IATM (2011) Dichlobenil technical: steroidogenesis assay using the human cell line H295R. NOTOX B.V., The Netherlands, Laboratory Study No.: 495783, December 9, 2011. Unpublished.