

# マンゼブ（マンコゼブ）（CAS no. 12427-38-2）

## 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

マンゼブ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、視床下部—下垂体—甲状腺軸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、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

### （１）生態影響

● Pandey と Mohanty (2015)によって、マンゼブ(Uthane M-45、純度 75%) 860mg/kg/day を繁殖期(9月中旬から10月中旬)に30日間混餌投与した成熟雄ベニスズメ(*Amandava amandava*)への影響が検討されている。その結果として、体重、血漿中サイロキシン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺中濾胞数、甲状腺上皮細胞核幅の低値、甲状腺絶対重量、甲状腺容積、甲状腺コロイド容積の高値が認められた。

また、マンゼブ 860mg/kg/day を繁殖期前(7月中旬から8月中旬)に30日間混餌投与した成熟雄ベニスズメ(*A. amandava*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中サイロキシン濃度、甲状腺中濾胞数、甲状腺上皮細胞核幅の低値、甲状腺絶対重量、甲状腺容積、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、甲状腺コロイド容積、甲状腺上皮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、市販農薬(wettable powder)を用いて高用量に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

● Bindali と Kaliwal (2002)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)18、24、30、36mg/kg/day を妊娠1日目から8日間経口投与した Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、24mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)36mg/kg/day を妊娠1日目から5日間経

口投与した Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、子宮相対重量、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%) 36mg/kg/day を妊娠 1 日目から 3 日間経口投与した Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、子宮相対重量、発情間期の長さ、着床数、剖検時妊娠率の低値、着床前胚消失数の高値が認められた。なお、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量には影響は認められなかった。

また、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%) 36mg/kg を妊娠 3 日目に単回経口投与した Swiss マウスへの影響が検討されているが、発情間期の長さ、着床数、着床前胚消失数、剖検時妊娠率、黄体数、増加体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、肝臓相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、甲状腺相対重量、胸腺相対重量、脾臓相対重量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、低純度の試薬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

- Baligar と Kaliwal (2001)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)500、600、700、800mg/kg/day を(おそらく 12~17 週齢から) 30 日間経口投与した雌 Wistar 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 以上のばく露群で発情周期の回数、発情前期の長さ、発情期の長さ、発情後期の長さ、正常卵胞数、正常卵胞径(II 及び III 期)の低値、発情間期の長さ、肝臓中総脂質濃度の高値、600mg/kg/day 以上のばく露群で正常卵胞径(I、IV、V 及び VI 期)、子宮中グリコーゲン濃度、子宮中総脂質濃度の低値、閉鎖卵胞数、甲状腺相対重量の高値、700mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中リン脂質濃度、子宮中中性脂質濃度、卵巣中蛋白質濃度の低値、卵巣中リン脂質濃度、卵巣中中性脂質濃度、肝臓中リン脂質濃度、肝臓中中性脂質濃度の高値、800mg/kg/day のばく露群で卵巣中グリコーゲン濃度、子宮中総蛋白質濃度の低値、卵巣中総脂質濃度の高値が認められた。なお、増加体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、肺相対重量、心臓相対重量、胸腺相対重量、肝臓中蛋白質濃度、肝臓中グリコーゲン濃度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、低純度の試薬を用いて高用量に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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Mahadevaswami ら(2000)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%) 500、600、700、800mg/kg/day を 15 日間経口投与した右卵巣摘出(80~120 日齢にて処置)雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、600mg/kg/day 以上のばく露群で発情周期回数、発情周期に占める発情前期の割合、発情周期に占める発情期の割合、発情周期に占める発情後期の割合の低値、発情周期に占める発情間期の割合の高値が認められた。なお、体重、子宮絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、脾臓絶対重量、肝臓絶対重量、肺絶対重量、心臓絶対重量、胸腺絶対重量、甲状腺絶対重量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、低純度の試薬を用いて高用量に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

- Baligar と Kaliwal (2004)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%) 700mg/kg/day を 90～120 日齢から 30 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、健全卵胞数、発情周期回数、発情周期に占める発情前期の割合、発情周期に占める発情期の割合、発情周期に占める発情後期の割合の低値、発情周期に占める発情間期の割合、閉鎖卵胞数、甲状腺相対重量の高値が認められた。なお、体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、副腎相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、肺相対重量、心臓相対重量、胸腺相対重量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、低純度の試薬を用いて高用量に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

- Ksheerasagar と Kaliwal (2003)によって、マンゼブ(Indofil Chemical Company、純度 75%)800mg/kg/day を 80～90 日齢から 30 日間経口投与した雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣相対重量、前立腺相対重量、カウパー腺相対重量、腎臓相対重量、脾臓相対重量、肝臓相対重量、精巣中精原細胞数、精巣中精母細胞数、精巣中精子細胞数、精巣中精原細胞径、精巣中精母細胞径、精巣中精子細胞径の低値、胸腺相対重量、甲状腺相対重量の高値が認められた。なお、体重、副腎相対重量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、低純度の試薬を用いて高用量に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

### (3) 甲状腺影響

- Szépvölgyi ら(1989)によって、マンゼブ(Rohm and Haas、純度 80%)7、35、52.5、79.1、118.3、177.1、265.3mg/kg/day を(おそらく 8 週齢から)12 週間混餌投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、35mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺中ヨウ素濃度の低値、52.5mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓相対重量、甲状腺相対重量、血清中総コレステロール濃度の高値、79.1、118.3、177.1mg/kg/day のばく露群で肝臓中トリグリセリド濃度の高値、118.3mg/kg/day 以上のばく露群で血清中蛋白質結合態ヨウ素濃度の低値、177.1mg/kg/day 以上のばく露群で体重、増加体重の低値、腎臓相対重量、副腎相対重量、精巣相対重量の高値が認められた。なお、総摂餌量、心臓相対重量、脾臓相対重量、血清中トリグリセリド濃度、肝臓中総コレステロール濃度、肝臓中総脂質濃度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、低純度の試薬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

- Trivedi ら(1993)によって、マンゼブ(M/s Bharat Pulversing Mills Ltd.、純度 75%)500、1,000、1,500mg/kg/day を離乳後から 90 日間経口投与した雄アルビノ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 以上のばく露群で血清中サイロキシニン濃度、甲状腺相対重量の高値、1,500mg/kg/day のばく露群で甲状腺ペルオキシダーゼ濃度の低値、甲状腺の組織病理学的検査における異常所見(濾胞細胞の腫大、過形成、コロイド消失)が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬を用いて高用量に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

#### (4) アンドロゲン作用

- Kjeldsen ら(2013)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 $\mu$ g/L)の濃度に 20 時間ばく露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、10 $\mu$ M(=2,650 $\mu$ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

#### (5) 抗アンドロゲン作用

- Viswanath ら(2010)によって、マンゼブ(Rankem、純度未記載)0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=2.65、26.5、265、2,650 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はテストステロン 0.4nM 共存下)したマウス胎仔皮膚細胞 NIT3T3 (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、1  $\mu$ M(=265 $\mu$ 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。
- Kjeldsen ら(2013)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 $\mu$ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 又はジヒドロテストステロン 25pM 共存下)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、10 $\mu$ M(=2,650 $\mu$ 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。

#### (6) 甲状腺ホルモン作用

- Ghisari ら(2015)によって、マンゼブ(Sigma-Aldrich、純度>96%)0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.0265、0.265、2.65、26.5、265、2,650 $\mu$ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)を用いた細胞増殖試験が検討されている。その結果として、1  $\mu$ M(=265 $\mu$ g/L)以上の濃度区で細胞増殖が認められた。

#### (7) 副腎皮質細胞への影響

- Bisson と Hontela (2002)によって、マンゼブ(Riedel deHaen、純度 80%)0.5、5、50、500、5,000 $\mu$ M(=133、1,330、13,300、133,000、1,330,000 $\mu$ g/L)の濃度に 60 分間ばく露した幼若ニジマス副腎皮質細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=13,300 $\mu$ g/L)以上の濃度区でコルチゾール分泌量(dbcAMP 2.0mM 共存下)の低値、500 $\mu$ M(=133,000 $\mu$ g/L)以上の濃度区でコルチゾール分泌量(副腎皮質刺激ホルモン 1.0 IU/mL 共存下)の低値、5,000 $\mu$ M(=1330,000 $\mu$ g/L)の濃度区で細胞生存率の低値が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の試薬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

#### (8) 疫学的調査

- Steenland ら(1997)によって、メキシコ中部 Cuernavaca 市近郊にて、エチレンビス(ジチチオカ

ーバメート)系農薬(主にマンゼブを含む混合農薬液剤)ばく露群として噴霧作業従事者男性 49 名(平均年齢 26.2±1.6 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 58.2ppb)と非ばく露群として男性 31 名(平均年齢 22.0±1.2 歳、尿中エチレンチオ尿素平均濃度 10ppb 未満)を対象に、エチレンビス(ジチチオカーバメート)ばく露と甲状腺ホルモン濃度及び細胞遺伝学的変化との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群では、非ばく露群との比較において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、全血染色体異常試験における姉妹染色分体交換数及び転座総数の高値が認められた。なお、血清中サイロキシ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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

## 参考文献

- Pandey SP and Mohanty B (2015) The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary-thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere*, 122, 227-234.
- Shenoy K, Cunningham BT, Renfroe JW and Crowley PH (2009) Growth and survival of northern leopard frog (*Rana pipiens*) tadpoles exposed to two common pesticides. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (7), 1469-1474.
- Bindali BB and Kaliwal BB (2002) Anti-implantation effect of a carbamate fungicide mancozeb in albino mice. *Industrial Health*, 40 (2), 191-197.
- Axelstad M, Boberg J, Nellemann C, Kiersgaard M, Jacobsen PR, Christiansen S, Hougaard KS and Hass U (2011) Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. *Toxicological Sciences*, 120 (2), 439-446.
- Baligar PN and Kaliwal BB (2001) Induction of gonadal toxicity to female rats after chronic exposure to mancozeb. *Industrial Health*, 39 (3), 235-243.
- Mahadevaswami MP, Jadaramkunti UC, Hiremath MB and Kaliwal BB (2000) Effect of mancozeb on ovarian compensatory hypertrophy and biochemical constituents in hemicastrated albino rat. *Reproductive Toxicology*, 14 (2), 127-134.
- Baligar PN and Kaliwal BB (2004) Morphometric analysis of follicular growth and biochemical constituents in albino rats exposed to mancozeb. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 15 (3-4), 241-262.
- Ksheerasagar RL and Kaliwal BB (2003) Temporal effects of mancozeb on testes, accessory reproductive organs and biochemical constituents in albino mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 15 (1), 9-17.
- Lu MH and Kennedy GL, Jr. (1986) Teratogenic evaluation of mancozeb in the rat following inhalation exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84 (2), 355-368.
- Szépvolgyi J, Nagy K, Sajgone Vukan K, Regoly-Merei A, Soos K, Toth K, Pinter A and Antal M (1989) Subacute toxicological examination of Dithane M-45. *Food and Chemical Toxicology*, 27 (8), 531-538.
- Kackar R, Srivastava MK and Raizada RB (1997) Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb: morphological and biochemical evaluations. *Journal of Applied Toxicology*, 17 (6), 369-375.

- Trivedi N, Kakkar R, Srivastava MK, Mithal A and Raizada RB (1993) Effect of oral administration of fungicide-mancozeb on thyroid gland of rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 31 (6), 564-566.
- Belpoggi F, Soffritti M, Guarino M, Lambertini L, Cevolani D and Maltoni C (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of ethylene-*bis*-dithiocarbamate (Mancozeb) in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 982, 123-136.
- Tomasi TE, Ashcraft J and Britzke E (2001) Effects of fungicides on thyroid function, metabolism, and thermoregulation in cotton rats. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (8), 1709-1715.
- Miranda-Contreras L, Davila-Ovalles R, Benitez-Diaz P, Pena-Contreras Z and Palacios-Pru E (2005) Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synaptic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 160 (1), 19-27.
- Subramoniam A, Agrawal D, Srivastava SP and Seth PK (1991) Influence of mancozeb on mitogenically responsive lipids in rat cerebrum and liver. *Indian Journal of Experimental Biology*, 29 (10), 943-945.
- Kjeldsen LS, Ghisari M and Bonfeld-Jorgensen EC (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (2), 453-464.
- Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G and Roy P (2010) Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120 (1), 22-29.
- Ghisari M, Long M, Tabbo A and Bonfeld-Jorgensen EC (2015) Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284 (3), 292-303.
- Paro R, Tiboni GM, Buccione R, Rossi G, Cellini V, Canipari R and Cecconi S (2012) The fungicide mancozeb induces toxic effects on mammalian granulosa cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260 (2), 155-161.
- Bisson M and Hontela A (2002) Cytotoxic and endocrine-disrupting potential of atrazine, diazinon, endosulfan, and mancozeb in adrenocortical steroidogenic cells of rainbow trout exposed *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180 (2), 110-117.
- Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J and Cruz V (1997) Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environmental Health Perspectives*, 105 (10), 1126-1130.