

# カルベンダジム (CAS no. 10605-21-7)

## 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

カルベンダジム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、動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、アンドロゲン様作用、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を示すことが示唆された。

### (1) 生殖影響

- Rajeswary ら(2007a)によって、カルベンダジム 25mg/kg/day を 48 日間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、血清中テストステロン濃度、血清中 17β-エストラジオール濃度、ライディッヒ細胞中 3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性、ライディッヒ細胞中 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性、ライディッヒ細胞中スーパーオキシドディスムターゼ活性、ライディッヒ細胞中カタラーゼ活性、ライディッヒ細胞中グルタチオンペルオキシダーゼ活性、ライディッヒ細胞中グルタチオンレダクターゼ活性、ライディッヒ細胞中グルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性、ライディッヒ細胞中 γ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性、ライディッヒ細胞中 G6P デヒドロゲナーゼ活性、ライディッヒ細胞中還元型グルタチオン濃度、ライディッヒ細胞中ビタミン C 濃度、ライディッヒ細胞中ビタミン E 濃度、ライディッヒ細胞中ビタミン A 濃度の低値、ライディッヒ細胞中過酸化脂質生成量、ライディッヒ細胞中過酸化水素生成量、ライディッヒ細胞中ヒドロキシラジカル生成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

- Lu ら(2004)によって、カルベンダジム 25、50、100、200、400、800mg/kg/day を 4～5 週齢から 56 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中アンドロゲン受容体発現量、精巣上体中アンドロゲン受容体発現量の高値が認められた。

また、カルベンダジム 675mg/kg/day を 4～5 週齢から 28 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響への影響が検討されている。その結果として、精巣絶対重量の低値、精巣の組織病理学的重篤度スコア、精巣上体の組織病理学的重篤度スコアの高値が認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

- Farag ら(2011)によって、カルベンダジム 150、300、600mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率、同腹死亡胎仔数の高値、300mg/kg/day 以上のばく露群で体

重、増加体重、日毎摂餌量(妊娠9、12、15、17日目)、子宮絶対及び相対重量、血清中 $17\beta$ -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、同腹生存胎仔数、胎仔体重の低値、血清中総コレステロール濃度、血清中グリセリド濃度、血清中総蛋白質濃度、血清中グルコース濃度、血清中クレアチニン濃度、初期胚吸収発生率、胚吸収が認められる妊娠率、胎仔骨格奇形発生率の高値、600mg/kg/dayのばく露群で後期胚吸収発生率、総胚吸収が認められる妊娠率、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓変化発生率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

## (2) 甲状腺影響

- Barlas ら(2002)によって、カルベンダジム 150、300、600mg/kg/day を15週間経口投与した雄 Wistar Swiss ラットへの影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day以上のばく露群で甲状腺の組織病理学的変化発生率、副甲状腺の組織病理学的変化発生率、副腎の組織病理学的変化発生率の高値、300mg/kg/dayのばく露群で血清中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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

## (3) アンドロゲン作用

- Lu ら(2004)によって、カルベンダジム 5、50、500 $\mu$ M(=956、9,560、95,600 $\mu$ g/L)の濃度でSDラット精巣及び精巣上体由来アンドロゲン受容体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、5 $\mu$ M(=956 $\mu$ g/L)以上の濃度で5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン1nMに対する結合阻害が認められた。

## (4) 卵巣顆粒膜様腫瘍細胞への影響

- Morinaga ら(2004)によって、カルベンダジム 10 $\mu$ M(=1,910 $\mu$ 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の高値が認められた。

また、カルベンダジム 10 $\mu$ M(=1,910 $\mu$ 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 によるレポーターアッセイ(CYP19プロモータ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)への影響が検討されている。その結果として、ルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

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

- Ribeiro F, Ferreira NC, Ferreira A, Soares AM and Loureiro S (2011) Is ultraviolet radiation a synergistic stressor in combined exposures? The case study of *Daphnia magna* exposure to UV and carbendazim. *Aquatic Toxicology*, 102 (1-2), 114-122.
- Aire TA (2005) Short-term effects of carbendazim on the gross and microscopic features of the testes of Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Anatomy and Embryology*, 210 (1), 43-49.
- Breslin WJ, Paulman A, Sun-Lin D, Goldstein KM and Derr A (2013) The inhibin B (InhB) response to the testicular toxicants mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP), 1,3-dinitrobenzene (DNB), or carbendazim (CBZ) following short-term repeat dosing in the male rat. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 98 (1), 72-81.
- Rajeswary S, Kumaran B, Ilangoan R, Yuvaraj S, Sridhar M, Venkataraman P, Srinivasan N and Aruldhas MM (2007a) Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. *Reproductive Toxicology*, 24 (3-4), 371-380.
- Rajeswary S, Mathew N, Akbarsha MA, Kalyanasundram M and Kumaran B (2007b) Protective effect of vitamin E against carbendazim-induced testicular toxicity-histopathological evidences and reduced residue levels in testis and serum. *Archives of Toxicology*, 81 (11), 813-821.
- Lu SY, Liao JW, Kuo ML, Wang SC, Hwang JS and Ueng TH (2004) Endocrine-disrupting activity in carbendazim-induced reproductive and developmental toxicity in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67 (19), 1501-1515.
- Pacheco SE, Anderson LM, Sandrof MA, Vantangoli MM, Hall SJ and Boekelheide K (2012) Sperm mRNA transcripts are indicators of sub-chronic low dose testicular injury in the Fischer 344 rat. *PLoS One*, 7 (8), e44280.
- Gray LE, Jr., Ostby J, Linder R, Goldman J, Rehnberg G and Cooper R (1990) Carbendazim-induced alterations of reproductive development and function in the rat and hamster. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15 (2), 281-297.
- Goldman JM, Rehnberg GL, Cooper RL, Gray LE, Jr., Hein JF and McElroy WK (1989) Effects of the benomyl metabolite, carbendazim, on the hypothalamic-pituitary reproductive axis in the male rat. *Toxicology*, 57 (2), 173-182.
- Moffit JS, Bryant BH, Hall SJ and Boekelheide K (2007) Dose-dependent effects of sertoli cell toxicants 2,5-hexanedione, carbendazim, and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in adult rat testis. *Toxicologic Pathology*, 35 (5), 719-727.

- Yu G, Guo Q, Xie L, Liu Y and Wang X (2009) Effects of subchronic exposure to carbendazim on spermatogenesis and fertility in male rats. *Toxicology and Industrial Health*, 25 (1), 41-47.
- Nakai M and Hess RA (1997) Effects of carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate; MBC) on meiotic spermatocytes and subsequent spermiogenesis in the rat testis. *Anatomical Record*, 247 (3), 379-387.
- Farag A, Ebrahim H, ElMazoudy R and Kadous E (2011) Developmental toxicity of fungicide carbendazim in female mice. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 92 (2), 122-130.
- Lim J and Miller MG (1997a) The role of the benomyl metabolite carbendazim in benomyl-induced testicular toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142 (2), 401-410.
- Lim J and Miller MG (1997b) Role of testis exposure levels in the insensitivity of prepubertal rats to carbendazim-induced testicular toxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 37 (2), 158-167.
- Adedara IA, Vaithinathan S, Jubendradass R, Mathur PP and Farombi EO (2013) Kolaviron prevents carbendazim-induced steroidogenic dysfunction and apoptosis in testes of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35 (3), 444-453.
- Moffit JS, Her LS, Mineo AM, Knight BL, Phillips JA and Thibodeau MS (2013) Assessment of inhibin B as a biomarker of testicular injury following administration of carbendazim, cetrorelix, or 1,2-dibromo-3-chloropropane in wistar han rats. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 98 (1), 17-28.
- Rehnberg GL, Cooper RL, Goldman JM, Gray LE, Hein JF and McElroy WK (1989) Serum and testicular testosterone and androgen binding protein profiles following subchronic treatment with carbendazim. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 101 (1), 55-61.
- Hellman B and Laryea D (1990a) Inhibitory action of benzimidazole fungicides on the *in vivo* incorporation of [<sup>3</sup>H]thymidine in various organs of the mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 28 (10), 701-706.
- Nakai M, Hess RA, Moore BJ, Guttroff RF, Strader LF and Linder RE (1992) Acute and long-term effects of a single dose of the fungicide carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate) on the male reproductive system in the rat. *Journal of Andrology*, 13 (6), 507-518.
- Carter SD, Hess RA and Laskey JW (1987) The fungicide methyl 2-benzimidazole carbamate causes infertility in male Sprague-Dawley rats. *Biology of Reproduction*, 37 (3), 709-717.
- 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.

Hellman B and Laryea D (1990b) Inhibitory effects of benomyl and carbendazim on the [3H]thymidine incorporation in various organs of the mouse--evidence for a more pronounced action of benomyl. *Toxicology*, 61 (2), 161-169.

Cummings AM, Harris ST and Rehnberg GL (1990) Effects of methyl benzimidazolecarbamate during early pregnancy in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15 (3), 528-535.

Sitarek K (2001) Embryolethal and teratogenic effects of carbendazim in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21 (5), 335-340.

Cummings AM, Ebron-McCoy MT, Rogers JM, Barbee BD and Harris ST (1992) Developmental effects of methyl benzimidazolecarbamate following exposure during early pregnancy. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (2), 288-293.

Perreault SD, Jeffay S, Poss P and Laskey JW (1992) Use of the fungicide carbendazim as a model compound to determine the impact of acute chemical exposure during oocyte maturation and fertilization on pregnancy outcome in the hamster. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114 (2), 225-231.

Barlas N, Selmanoglu G, Koçkaya A and Songür S (2002) Effects of carbendazim on rat thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands and their hormones. *Human and Experimental Toxicology*, 21 (4), 217-221.

Chakraborty T, Katsu Y, Zhou LY, Miyagawa S, Nagahama Y and Iguchi T (2011) Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro-in vivo* correlation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 123 (3-5), 115-121.

Yamada T, Sumida K, Saito K, Ueda S, Yabushita S, Sukata T, Kawamura S, Okuno Y and Seki T (2005) Functional genomics may allow accurate categorization of the benzimidazole fungicide benomyl: lack of ability to act via steroid-receptor-mediated mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205 (1), 11-30.

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)