

## 4-tert-オクチルフェノール (CAS no. 140-66-9)

### 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

4-tert-オクチルフェノ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、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、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生系への作用、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆された。

#### (1) 生態影響(魚類)

- Huang と Wang (2001)によって 4-tert-オクチルフェノール 4、16、40、64、256 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 42 日間ばく露した幼若雄コイ (*Cyprinus carpio*)への影響が検討されている。その結果として、4  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Seki ら(2003)によって 4-tert-オクチルフェノール 6.94 $\pm$ 13.0、11.4 $\pm$ 11.7、23.7 $\pm$ 6.5、48.1 $\pm$ 6.6、94.0 $\pm$ 6.0 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に孵化 12 時間未満齢から 60 日間ばく露したメダカ (*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、11.4 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雄肝臓中ビテロゲン濃度の高値、間性の出現、23.7 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で累積死亡率、体長、体重の高値、48.1 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄性比(第二次性徴及び組織学的検査による)の低値、雌肝臓中ビテロゲン濃度の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Li ら(2012)によって 4-tert-オクチルフェノール 5、15、50、150、500 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 15 日間ばく露した幼若キンギョ (*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、15 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で雄血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Gronen ら(1999)によって 4-tert-オクチルフェノール 20.0 $\pm$ 12.6、40.7 $\pm$ 10.0、73.9 $\pm$ 17.0、229.5 $\pm$ 8.5 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に約 6 ヶ月齢から 21 日間ばく露した雄メダカ (*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、20.0 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で日毎産卵数の低値、胚発達異常発生数の高値が認められた。また、受精率、胚生存率に濃度依存的な低値傾向、血漿中ビテロゲニン濃度に濃度依存的な高値傾向が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- van den Belt ら(2003)によって 4-tert-オクチルフェノール 12.5、25、30、50、100 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 3 週間ばく露した幼若ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。そ

の結果として、30 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、4-*tert*-オクチルフェノール 20、100、500 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に3週間ばく露した成熟雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されているが、血漿中ビテロゲニン濃度には影響が認められなかった。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Nozaka ら(2004)によって 4-*tert*-オクチルフェノール 12.7 $\pm$ 0.6、27.8 $\pm$ 0.8、64.1 $\pm$ 7.7、129 $\pm$ 4.6、296 $\pm$ 16.5 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に約3ヶ月齢から21日間ばく露した雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、64.1 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、4-*tert*-オクチルフェノール 12.7 $\pm$ 0.6、27.8 $\pm$ 0.8、64.1 $\pm$ 7.7、129 $\pm$ 4.6、296 $\pm$ 16.5 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に約3ヶ月齢から21日間ばく露した雌メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、296 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

## (2) 生態影響(両生類)

- Mayer ら(2003)によって 4-*tert*-オクチルフェノール 0.001、0.01、0.1 $\mu\text{M}$ (=0.206、2.06、20.6 $\mu\text{g/L}$ ) の濃度(設定濃度)に Gosner stage32 の朝 8:00~10:00 から24時間ばく露したウシガエル(*Rana catesbeiana*)幼生への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu\text{M}$ (=0.206 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で性分化が認められた個体率、雄個体率、雌個体率の高値が認められた。

また、4-*tert*-オクチルフェノール 0.001、0.01、0.1 $\mu\text{M}$ (=0.206、2.06、20.6 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に Gosner stage33 の朝 8:00~10:00 から24時間ばく露したウシガエル(*R. catesbeiana*)幼生への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu\text{M}$ (=0.206 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で性分化が認められた個体率、雄個体率の高値が認められた。

また、4-*tert*-オクチルフェノール 0.001、0.01、0.1 $\mu\text{M}$ (=0.206、2.06、20.6 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に Gosner stage33 の朝 8:00~10:00 から24時間ばく露したウシガエル(*R. catesbeiana*)幼生への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu\text{M}$ (=0.206 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で性分化が認められた個体率、雄個体率の高値、0.1 $\mu\text{M}$ (=20.6 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で雄及び未分化生殖腺中 SF-1 発現量の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Porter ら(2011)によって 4-*tert*-オクチルフェノール 1.2 $\pm$ 0.5、3.5 $\pm$ 0.7、10 $\pm$ 2、36 $\pm$ 7 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に Nieuwkoop-Faber stage 46 から31週間(変態が完了する stage 65 から25週間後に相当)ばく露したネッタイツメガエル(*Xenopus tropicalis*)への影響が検討されている。その結果として、1.2、36 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄精巢の組織病理学的異常所見発生率(多巣変性生殖細胞壊変)の高値、10 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で雄精巢中精子濃度、表現型雌性比の高値、36 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で累積生存率の低値、卵管出現雄の卵管重量の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

## (3) エストロゲン作用

- Ghisari と Bonfeld-Jorgensen (2005)によって、4-オクチルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=2.06、20.6、206、2,060 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に6日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3(甲状腺ホルモン応答性)による細胞増殖試験(T-Screen assay)が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{M}$ (=206 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で細胞濃度の高値が認められた(10 $\mu\text{M}$  では細胞毒性が認

められた濃度範囲に相当し、低値)。なお、この細胞増殖活性は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 18-2780 1nM 共存下で阻害された。

#### (4) 抗アンドロゲン作用

- Xu ら(2005)によって、4-オクチルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 0.1、1、10 $\mu$ M(=20.6、206、2,060 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 1nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (ヒト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クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導)が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=2,060 $\mu$ g/L)の濃度でクロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導に対する阻害が認められた。

#### (5) 抗甲状腺ホルモン作用

- Ishihara ら(2003)によって、4-*tert*-オクチルフェノール 8  $\mu$ M(=1,650 $\mu$ g/L)の濃度でニホンウズラ血清由来精製トランスサイレチン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、トリヨードサイロニン 0.1nM に対する結合阻害が認められた。  
なお、4-*tert*-オクチルフェノール 1  $\mu$ M(=206 $\mu$ g/L)の濃度で由来甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  リガンド結合ドメインを用いた結合阻害試験が検討されているが、トリヨードサイロニン 0.1nM に対する結合阻害は認められなかった。

#### (6) ステロイド産生への影響

- Kotula-Balak ら(2011)によって、4-*tert*-オクチルフェノール 0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=2.06、20.6、206、2,060、20,600 $\mu$ g/L)の濃度に 3 時間ばく露したマウスライディッチ腫瘍細胞 MA-10 への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=20.6 $\mu$ g/L)以上の濃度で 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ相対発現量、アンドロゲン受容体相対発現量の低値、1  $\mu$ M(=206 $\mu$ g/L)以上の濃度でプロゲステロン相対分泌量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Murono ら(2001)によって、4-*tert*-オクチルフェノール 0.001、0.01、0.1、0.5、2  $\mu$ M(=0.206、2.06、20.6、103、412 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10mIU/mL 共存下で培養後、各基質を添加し更に 4 時間培養)したラットライディッチ細胞(55 から 65 日齢 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=20.6 $\mu$ g/L)以上の濃度でテストステロン産生量(プレグネノロン 1  $\mu$ M を基質とする)の低値、0.5 $\mu$ M(=103 $\mu$ g/L)以上の濃度でテストステロン産生量(22R-ヒドロキシコレステロール 1  $\mu$ M を基質とする)、テストステロン産生量(プロゲステロン 1  $\mu$ M を基質とする)の低値が認められた。なお、テストステロン産生量(アンドロステンジオン 1  $\mu$ M を基質とする)には影響は認められなかった。

また、4-*tert*-オクチルフェノール 0.001、0.01、0.1、0.5、2  $\mu$ M(=0.206、2.06、20.6、103、412 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したラットライディッチ細胞(55 から 65 日齢 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、0.5 $\mu$ M(=103 $\mu$ g/L)以上の濃度でテストステロン産生量(基底状態)の低値が認められた。なお、テストステロン産生量(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10mIU/mL 共存下)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：その他の作用 (テストステロン産生系への影響)

- Nikula ら(1999)によって、4-*tert*-オクチルフェノール 0.1、1、10、100 $\mu$ M(=20.6、206、2,060、20,600 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(前処理として培養後、ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10mIU/mL

共存下で更に3時間培養)したマウスライディツヒ腫瘍細胞 mLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu$ M(=206 $\mu$ g/L)以上の濃度でプロゲステロン産生量、c-AMP 産生量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗プロゲステロン作用

## 参考文献

- Marcial HS, Hagiwara A and Snell TW (2003) Estrogenic compounds affect development of harpacticoid copepod *Tigriopus japonicus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (12), 3025-3030.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A and Parrella A (2006) Toxicity on crustaceans and endocrine disrupting activity on *Saccharomyces cerevisiae* of eight alkylphenols. *Chemosphere*, 64 (1), 135-143.
- Zou E and Fingerman M (1997) Effects of estrogenic xenobiotics on molting of the water flea, *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 38 (3), 281-285.
- Ashfield LA, Pottinger TG and Sumpter JP (1998) Exposure of female juvenile rainbow trout to alkylphenolic compounds results in modifications to growth and ovosomatic index. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17 (4), 679-686.
- Knorr S and Braunbeck T (2002) Decline in reproductive success, sex reversal, and developmental alterations in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) after continuous exposure to octylphenol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 51 (3), 187-196.
- Huang RK and Wang CH (2001) The effect of two alkylphenols on vitellogenin levels in male carp. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China. Part B, Life Sciences*, 25 (4), 248-52.
- Rasmussen TH, Teh SJ, Bjerregaard P and Korsgaard B (2005) Anti-estrogen prevents xenoestrogen-induced testicular pathology of eelpout (*Zoarces viviparus*). *Aquatic Toxicology*, 72 (3), 177-194.
- Scholz S and Gutzeit HO (2001) Lasting effects of xeno- and phytoestrogens on sex differentiation and reproduction of fish. *Environmental Sciences: an International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, 8 (1), 57-73.
- Gray MA, Teather KL and Metcalfe CD (1999) Reproductive success and behavior of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 4-*tert*-octylphenol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18 (11), 2587-2594.
- Seki M, Yokota H, Maeda M, Tadokoro H and Kobayashi K (2003) Effects of 4-nonylphenol and 4-*tert*-octylphenol on sex differentiation and vitellogenin induction in medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (7), 1507-1516.
- Li Z, Zhang H, Gibson M and Liu P (2012) An evaluation of the combined effects of phenolic endocrine disruptors on vitellogenin induction in goldfish *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21 (7), 1919-1927.
- Gronen S, Denslow N, Manning S, Barnes S, Barnes D and Brouwer M (1999) Serum vitellogenin levels

and reproductive impairment of male Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 4-*tert*-octylphenol. *Environmental Health Perspectives*, 107 (5), 385-390.

Andreassen TK, Skjoedt K and Korsgaard B (2005) Upregulation of estrogen receptor alpha and vitellogenin in eelpout (*Zoarces viviparus*) by waterborne exposure to 4-*tert*-octylphenol and 17beta-estradiol. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 140 (3-4), 340-346.

van den Belt K, Verheyen R and Witters H (2001) Reproductive effects of ethynylestradiol and 4-*t*-octylphenol on the zebrafish (*Danio rerio*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 41 (4), 458-467.

Robinson CD, Brown E, Craft JA, Davies IM and Moffat CF (2004) Effects of prolonged exposure to 4-*tert*-octylphenol on toxicity and indices of oestrogenic exposure in the sand goby (*Pomatoschistus minutus*, Pallas). *Marine Environmental Research*, 58 (1), 19-38.

Segner H, Navas JM, Schafers C and Wenzel A (2003) Potencies of estrogenic compounds in *in vitro* screening assays and in life cycle tests with zebrafish *in vivo*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 54 (3), 315-322.

van den Belt K, Verheyen R and Witters H (2003) Comparison of vitellogenin responses in zebrafish and rainbow trout following exposure to environmental estrogens. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56 (2), 271-281.

Nozaka T, Abe T, Matsuura T, Sakamoto T, Nakano N, Maeda M and Kobayashi K (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disrupters using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Sciences: an International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, 11 (2), 99-121.

Toft G and Baatrup E (2003) Altered sexual characteristics in guppies (*Poecilia reticulata*) exposed to 17beta-estradiol and 4-*tert*-octylphenol during sexual development. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56 (2), 228-237.

Toft G and Baatrup E (2001) Sexual characteristics are altered by 4-*tert*-octylphenol and 17beta-estradiol in the adult male guppy (*Poecilia reticulata*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 48 (1), 76-84.

Bayley M, Nielsen JR and Baatrup E (1999) Guppy sexual behavior as an effect biomarker of estrogen mimics. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 43 (1), 68-73.

Senthil Kumaran S, Kavitha C, Ramesh M and Grummt T (2011) Toxicity studies of nonylphenol and octylphenol: hormonal, hematological and biochemical effects in *Clarias gariepinus*. *Journal of Applied Toxicology*, 31 (8), 752-61.

- Rhee JS, Kang HS, Raisuddin S, Hwang DS, Han J, Kim RO, Seo JS, Lee YM, Park GS, Lee SJ and Lee JS (2009) Endocrine disruptors modulate expression of hepatic choriogenin genes in the hermaphroditic fish, *Kryptolebias marmoratus*. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 150 (2), 170-178.
- Yu IT, Rhee JS, Raisuddin S and Lee JS (2008) Characterization of the glutathione S-transferase-Mu (GSTM) gene sequence and its expression in the hermaphroditic fish, *Kryptolebias marmoratus* as a function of development, gender type and chemical exposure. *Chemico-Biological Interactions*, 174 (2), 118-125.
- Pelayo S, Oliveira E, Thienpont B, Babin PJ, Raldua D, Andre M and Pina B (2012) Triiodothyronine-induced changes in the zebrafish transcriptome during the eleutheroembryonic stage: implications for bisphenol A developmental toxicity. *Aquatic Toxicology*, 110-111, 114-122.
- Rhee JS, Seo JS, Raisuddin S, Ki JS, Lee KW, Kim IC, Yoon YD and Lee JS (2008) Gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) gene expression is differently modulated in gender types of the hermaphroditic fish *Kryptolebias marmoratus* by endocrine disrupting chemicals. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 147 (3), 357-365.
- Lee YM, Seo JS, Kim IC, Yoon YD and Lee JS (2006) Endocrine disrupting chemicals (bisphenol A, 4-nonylphenol, 4-*tert*-octylphenol) modulate expression of two distinct cytochrome P450 aromatase genes differently in gender types of the hermaphroditic fish *Rivulus marmoratus*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345 (2), 894-903.
- Gray MA and Metcalfe CD (1999) Toxicity of 4-*tert*-octylphenol to early life stages of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 46 (2), 149-154.
- Mayer LP, Dyer CA and Propper CR (2003) Exposure to 4-*tert*-octylphenol accelerates sexual differentiation and disrupts expression of steroidogenic factor 1 in developing bullfrogs. *Environmental Health Perspectives*, 111 (4), 557-561.
- Crump D, Lean D and Trudeau VL (2002) Octylphenol and UV-B radiation alter larval development and hypothalamic gene expression in the leopard frog (*Rana pipiens*). *Environmental Health Perspectives*, 110 (3), 277-284.
- Porter KL, Olmstead AW, Kumsher DM, Dennis WE, Sprando RL, Holcombe GW, Korte JJ, Lindberg-Livingston A and Degitz SJ (2011) Effects of 4-*tert*-octylphenol on *Xenopus tropicalis* in a long term exposure. *Aquatic Toxicology*, 103 (3-4), 159-169.
- Kloas W, Lutz I and Einspanier R (1999) Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals *in vitro* and *in vivo*. *Science of the Total Environment*, 225 (1-2), 59-68.

- Selcer KW and Verbanic JD (2014) Vitellogenin of the northern leopard frog (*Rana pipiens*): Development of an ELISA assay and evaluation of induction after immersion in xenobiotic estrogens. *Chemosphere*, 112, 348-354.
- Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U, Tillmann M and Markert B (2000) Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (*Mollusca: Gastropoda*) in the laboratory. Part I: Bisphenol A and octylphenol as xeno-estrogens. *Ecotoxicology*, 9 (6), 383-397.
- Jobling S, Casey D, Rogers-Gray T, Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U, Pawlowski S, Baunbeck T, Turner AP and Tyler CR (2004) Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent. *Aquatic Toxicology*, 66 (2), 207-222.
- Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L and Wang XR (2005) Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol *in vitro*. *Toxicology*, 216 (2-3), 197-203.
- Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244 (1-2), 31-41.
- Ishihara A, Nishiyama N, Sugiyama S and Yamauchi K (2003) The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *General and Comparative Endocrinology*, 134 (1), 36-43.
- Kotula-Balak M, Pocheć E, Hejmej A, Duda M and Bilinska B (2011) Octylphenol affects morphology and steroidogenesis in mouse tumor Leydig cells. *Toxicology in Vitro*, 25 (5), 1018-1026.
- Murono EP, Derk RC and de Leon JH (2001) Differential effects of octylphenol, 17beta-estradiol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells. *Reproductive Toxicology*, 15 (5), 551-560.
- Murono EP, Derk RC and de Leon JH (2000) Octylphenol inhibits testosterone biosynthesis by cultured precursor and immature Leydig cells from rat testes. *Reproductive Toxicology*, 14 (3), 275-288.
- Murono EP, Derk RC and de Leon JH (1999) Biphasic effects of octylphenol on testosterone biosynthesis by cultured Leydig cells from neonatal rats. *Reproductive Toxicology*, 13 (6), 451-462.
- Nikula H, Talonpoika T, Kaleva M and Toppari J (1999) Inhibition of hCG-stimulated steroidogenesis in cultured mouse Leydig tumor cells by bisphenol A and octylphenols. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157 (3), 166-173.
- Lee MH, Kim E and Kim TS (2004) Exposure to 4-*tert*-octylphenol, an environmentally persistent



alkylphenol, enhances interleukin-4 production in T cells via NF-AT activation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197 (1), 19-28.

Iwata M, Eshima Y, Kagechika H and Miyaura H (2004) The endocrine disruptors nonylphenol and octylphenol exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development. *Immunology Letters*, 94 (1-2), 135-139.

Nakajin S, Shinoda S, Ohno S, Nakazawa H and Makino T (2001) Effect of phthalate esters and alkylphenols on steroidogenesis in human adrenocortical H295R cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10 (3), 103-110.

Masuno H, Okamoto S, Iwanami J, Honda K, Shiosaka T, Kidani T, Sakayama K and Yamamoto H (2003) Effect of 4-nonylphenol on cell proliferation and adipocyte formation in cultures of fully differentiated 3T3-L1 cells. *Toxicological Sciences*, 75 (2), 314-320.

(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)