

# *o*-フェニルフェノール (CAS no. 90-43-7)

## 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

*o*-フェニ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、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又はアンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、ステロイド産生影響、アロマターゼ活性阻害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、*o*-フェニルフェノールについて魚類の生殖影響(エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、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) エストロゲン作用

- Petit ら(1997)によって、*o*-フェニルフェノール(EGA-Chime) 0.01~100 $\mu$ M(=1.70~17,000 $\mu$ g/L)の濃度に4時間ばく露した酵母 BJ-ECZ (ニジマスエストロゲン受容体を発現)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  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、1~10 $\mu$ M(=170~1,700 $\mu$ g/L)の濃度区で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた(100 $\mu$ M 区では細胞増殖阻害)。

また、*o*-フェニルフェノール(EGA-Chime) 100 $\mu$ M(=17,000 $\mu$ g/L)の濃度に48時間ばく露したニジマス肝臓細胞への影響が検討されている。その結果として、ビテロゲニン mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、*o*-フェニルフェノール(EGA-Chime) 0.01~100 $\mu$ M(=1.70~17,200 $\mu$ g/L)の濃度に16時間ばく露した酵母 BJ-ECZ (ニジマスエストロゲン受容体を発現)による 17 $\beta$ -標識エストラジオール 20nM 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、1~100 $\mu$ M(=170~17,000 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

### (2) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用(今回評価対象とする EDSP 試験)

- OPP EDSP Consortium (2012)によって、*o*-フェニルフェノール(LANXESS 99.9%) 0.0001~1,000 $\mu$ M(=0.0170~170,000 $\mu$ g/L)の濃度でエストロゲン受容体(SD ラット子宮サイトゾル)による標識 17 $\beta$ -エストラジオール 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<sub>50</sub>値 642 $\mu$ M(=109,000 $\mu$ g/L、原記載値は log IC<sub>50</sub>-3.192M)の濃度で結合阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

EDSP では、結合は陽性だが不明瞭(equivocal)との判断を示している。

### (3) 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)

- OPP EDSP Consortium (2012)によって、*o*-フェニルフェノール(LANXESS 99.9%) 0.0001～1,000 $\mu$ M(=0.0170～170,000 $\mu$ 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<sub>50</sub> 値 178 $\mu$ M(=30,300 $\mu$ g/L、記載値は log IC<sub>50</sub> - 3.749M)の濃度で結合阻害が認められた。

EDSP では受容体との相互作用を示す科学的根拠ありとの判断を示している。

### (4) 抗アンドロゲン作用

- Orton ら(2011)によって、*o*-フェニルフェノール(Aldrich、98.7%) 50 $\mu$ M(=8,500 $\mu$ g/L)までの濃度に24時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.25nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (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、IC<sub>20</sub> 値 3.43 $\mu$ M(=583 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

□備考 本文献では、アンドロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した酵母でも試験を実施しているが、試験濃度範囲の記載が不明瞭であった(ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった)。

- Krüger ら(2008)によって、*o*-フェニルフェノール(Aldrich、97%) 0.0001～100 $\mu$ M(=0.017～17,000 $\mu$ g/L)の濃度にばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 25pM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (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、IC<sub>50</sub> 値 6.3 $\mu$ M(=1,070 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

### (5) ステロイド産生影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- OPP EDSP Consortium (2012)によって、*o*-フェニルフェノール(LANXESS 99.9%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=0.017、0.17、1.7、17、170、1,700、17,000 $\mu$ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=1,700 $\mu$ g/L)以上の濃度区でエストラジオール産生量の高値、10 $\mu$ M(=1,700 $\mu$ g/L)の濃度区でテストステロン産生量の高値(100 $\mu$ M 区では低値)が認められた。なお、細胞生存率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：エストラジオール産生促進、テストステロン産生促進および阻害

EDSP では、エストラジオール産生量の濃度依存的増加が認められるとの判断を示している。

### (6) アロマターゼ活性への作用(今回評価対象とする EDSP 試験)

- OPP EDSP Consortium (2012)によって、*o*-フェニルフェノール(LANXESS 99.9%) 0.0001～1,000 $\mu$ M(=0.0170～170,000 $\mu$ g/L)の濃度でアロマターゼ(CYP19)酵素活性(標識 17 $\beta$ -アンドロステンジオンを基質とする)への作用が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 107 $\mu$ M(=18,190 $\mu$ g/L、原記載値は log IC<sub>50</sub> - 3.97M)の濃度で結合阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ活性阻害

EDSP では、濃度依存的な阻害が認められるとの判断を示している。

## 参考文献

- John JA, Murray FJ, Rao KS and Schwetz BA (1981) Teratological evaluation of orthophenylphenol in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1 (3), 282-285.
- Petit F, Le Goff 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.
- Routledge EJ and Sumpter JP (1997) Structural Features of Alkylphenolic Chemicals Associated with Estrogenic Activity. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (6) 3280-3288.
- Manabe M, Kanda S, Fukunaga K, Tsubura A and Nishiyama T (2006) Evaluation of the estrogenic activities of some pesticides and their combinations using MtT/Se cell proliferation assay. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209 (5), 413-421.
- Kojima M, Fukunaga K, Sasaki M, Nakamura M, Tsuji M and Nishiyama T (2005) Evaluation of estrogenic activities of pesticides using an *in vitro* reporter gene assay. *International Journal of Environmental Health Research*, 15 (4), 271-280.
- Rehmann K, Schramm KW and Kettrup AA (1999) Applicability of a yeast oestrogen screen for the detection of oestrogen-like activities in environmental samples. *Chemosphere*, 38 (14), 3303-3312.
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L, Perkins R and Sheehan DM (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological Sciences*, 54, 138-153.
- Orton F, Rosivatz E, Scholze M and Kortenkamp A (2011) Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as *in vitro* antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, 119 (6), 794-800.
- Krüger T, Long M and Bonefeld-Jorgensen EC (2008) Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*, 246 (2-3), 112-123.

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>)

Lehman CM, Fiting JA, Hutchinson KL, Louch DW, Malowinski NA, McFadden LG and Thomas J (2012) *Ortho*-Phenylphenol: The Fish Short-term Reproduction Assay Using the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. Unpublished study performed by Toxicology and Environmental Research and Consulting, Midland, Michigan. Lab Study No.: 111032. Study sponsored by OPP EDSP Consortium, Dow Chemical Company, Midland, Michigan and LANXESS Corporation, Pittsburgh, Pennsylvania. Study completed January 04, 2012.

Lehman CM, Hutchinson K, Fiting JA and Thomas J (2011) *Ortho*-Phenylphenol: The Amphibian Metamorphosis Assay Using the African Clawed Frog, *Xenopus laevis*. Unpublished study performed by Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, Michigan. Laboratory report number 111018. Study sponsored by OPP EDSP Consortium, Dow Advanced Materials, The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, and LANXESS Corporation, Materials Protection Products, Pittsburgh, Pennsylvania. Study completed October 14, 2011.

Marty MS, Andrus AK and Sura R (2012) *Ortho*-Phenylphenol: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Crl: CD(SD) Rats. Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Project Study ID No.: 111088; April 13, 2012. Unpublished.

LeBaron MJ, Schisler MR and Visconti NR (2012) Evaluation of *ortho*-phenylphenol (OPP) in an *in vitro* estrogen receptor binding assay. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Project ID: 111120, January 4, 2012.. Unpublished.

LeBaron MJ, Schisler MR and Visconti NR (2011) Evaluation of *ortho*-phenylphenol (OPP) in an *in vitro* androgen receptor binding assay. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Project ID: 111114, December 19, 2011. Unpublished

LeBaron MJ, Kan HL and Perala AW (2012) Evaluation of *Ortho*-Phenylphenol (OPP) in the *In Vitro* Steroidogenesis Assay. Toxicology & Environmental Research and Consulting, Midland, MI. Laboratory Report No.: 111014, Jan 4, 2012. Unpublished.

Coady KK and Sosinski LK (2012) Evaluation of *Ortho*-Phenylphenol in the Human Recombinant Aromatase Assay. Toxicology & Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, MI. Laboratory Project Study ID No.: 111007, January 3, 2012. Unpublished.

(平成 30 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)