

フタル酸ジイソブチル (CAS no. 84-69-5)

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

フタル酸ジイソブチ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、抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Saillenfait ら(2008)によって、フタル酸ジイソブチル 125、250、500、625mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 21 日目まで 10 日間経口投与した SD ラットが出産した仔動物への影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で 1 日齢雄 AGD(肛門生殖突起間距離)、11~12 日齢雄前立腺絶対重量の低値、500mg/kg/day 以上のばく露群で 11~12 日齢雄体重、11~12 日齢雄左及び右精巣上体絶対重量の低値、雄包皮分離日の遅延、625mg/kg/day のばく露群で 1 日齢雄及び雌体重、11~12 日齢雄左及び右精巣絶対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Zhu ら(2010)によって、フタル酸ジイソブチル 100、300、500、800、1,000mg/kg/day を 21 日齢から 7 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、500mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、精細管中精原細胞アポトーシス発生率の高値が認められた。

また、フタル酸ジイソブチル 100、300、500、800、1,000mg/kg/day を 21 日齢から 7 日間経口投与した雄 C57B1/6N マウスへの影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：その他の作用（精巣重量低下とアポトーシス細胞増加）

(2) エストロゲン作用

- Harris ら(1997)によって、フタル酸ジイソブチル 0.1、1、10 μ M(=27.8、278、2,780 μ g/L)の濃度にばく露した(ばく露期間の記載なし)ヒト乳がん細胞 ZR-75 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,780 μ g/L)以上の濃度で細胞増殖誘導が認められた。

また、フタル酸ジイソブチル 10 μ M(=2,780 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、細胞増殖誘導が認められた。

また、フタル酸ジイソブチル 0.5~1,000 μ M(=139~278,000 μ g/L)の濃度に 6 日間ばく露した酵母(ヒト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 β -ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、 EC_{50} 値約 $100\mu\text{M}$ (= $27,800\mu\text{g/L}$ 、原著 Figure 2A より読み取り)の濃度で β -ガラクトシダーゼ活性発現誘導が認められた。

参考文献

- Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2011) Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following *in utero* exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisoheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicological Sciences*, 123 (1), 206-216.
- Saillenfait AM, Sabate JP and Gallissot F (2008) Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. *Reproductive Toxicology*, 26 (2), 107-115.
- Zhu XB, Tay TW, Andriana BB, Alam MS, Choi EK, Tsunekawa N, Kanai Y and Kurohmaru M (2010) Effects of di-iso-butyl phthalate on testes of prepubertal rats and mice. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 86 (4), 129-136.
- Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M and Nellemann C (2008) Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology*, 250 (2-3), 75-81.
- Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM and Dalgaard M (2006) Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-*n*-butyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology Letters*, 163 (3), 183-190.
- Oishi S and Hiraga K (1980) Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicology Letters*, 5 (6), 413-416.
- Saillenfait AM, Sabate JP and Gallissot F (2006) Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-*n*-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicology Letters*, 165 (1), 39-46.
- Harris CA, Henttu P, Parker MG and Sumpter JP (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environmental Health Perspectives*, 105 (8), 802-811.

(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)