

フタル酸ジ-*n*-オクチル (CAS no. 117-84-0)

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-*n*-オクチ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、抗甲状腺ホルモン作用を示すこと、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) 抗甲状腺ホルモン作用

- Shi ら(2012)によって、フタル酸ジ-*n*-オクチル 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.391、3.91、39.1、391、3,910、39,100 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(トリヨードサイロニン 5 nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓線維芽細胞 CV-1 (甲状腺受容体 β のリガンド結合ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(ヒト甲状腺ホルモ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 μ M(=391 μ 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。

(2) 疫学的調査

- Meeker と Ferguson(2011)によって、フタル酸ジ-*n*-オクチルについて、米国にて 2007 年から 2008 年にかけて(12 歳以上の国民 2,035 名を対象とした NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey)、12 歳から 19 歳の男性 185 名、女性 170 名(尿中 MCPP**幾何平均濃度 3.01 μ g/L、血清中総サイロキシン算術平均濃度 7.6 μ g/mL、血清中遊離サイロキシン幾何平均濃度 0.8ng/dL、血清中総トリヨードサイロニン算術平均濃度 129ng/dL、血清中遊離トリヨードサイロニン幾何平均濃度 3.6pg/mL、血清中甲状腺刺激ホルモン幾何平均濃度 1.4uIU/mL、血清中サイログロブリン幾何平均濃度 8.1ng/mL)を対象に、尿中フタル酸エステル類代謝物と血清中甲状腺関連ホルモン類濃度との関連性について検討されている。その結果として、尿中 MCPP 濃度との多変数線形回帰分析において、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性が認められた。なお、血清中総トリヨードサイロニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイログロブリン濃度には相関性は認められなかった。

また、20 歳以上の男性 737 名、女性 668 名(尿中 MCPP 幾何平均濃度 2.42 μ g/L、血清中総サイロキシン算術平均濃度 7.7 μ g/mL、血清中遊離サイロキシン幾何平均濃度 0.8ng/dL、血清中総トリヨードサイロニン算術平均濃度 113ng/dL、血清中遊離トリヨードサイロニン幾何平均濃度 3.2pg/mL、血清中甲状腺刺激ホルモン幾何平均濃度 1.6uIU/mL、血清中サイログロブリン幾何平均濃度 10.2ng/mL)を対象に、尿中フタル酸エステル類代謝物と血清中甲状腺関連ホルモン類

濃度との関連性について検討されている。その結果として、尿中 MCPP 濃度との多変数線形回帰分析において、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度とに負の相関性が認められた。なお、血清中総サイロキシン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイログロブリン濃度には相関性は認められなかった。

****MCPP:**フタル酸モノ(3-カルボキシプロピル)はフタル酸ジ-*n*-オクチル及びフタル酸ジブチルの代謝物に相当

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

- Liu Y, Guan Y, Yang Z, Cai Z, Mizuno T, Tsuno H, Zhu W and Zhang X (2009) Toxicity of seven phthalate esters to embryonic development of the abalone *Haliotis diversicolor supertexta*. *Ecotoxicology*, 18 (3), 293-303.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG and Chu I (1997) Subchronic oral toxicity of di-*n*-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 35 (2), 225-239.
- Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH and Bridges JW (1985) Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(*n*-hexyl) phthalate, and di(*n*-octyl) phthalate in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77 (1), 116-132.
- Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR and Lamb JC 4th (1989) Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12 (3), 508-518.
- Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F and Sabaté JP (2011) Prenatal developmental toxicity studies on di-*n*-heptyl and di-*n*-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 32 (3), 268-276.
- Shi W, Hu X, Zhang F, Hu G, Hao Y, Zhang X, Liu H, Wei S, Wang X, Giesy JP and Yu H (2012) Occurrence of thyroid hormone activities in drinking water from eastern China: contributions of phthalate esters. *Environmental Science & Technology*, 46 (3), 1811-1818.
- Buck Louis GM, Barr DB, Kannan K, Chen Z, Kim S and Sundaram R (2016) Paternal exposures to environmental chemicals and time-to-pregnancy: overview of results from the LIFE study. *Andrology*, 4 (4), 639-647.
- Meeker JD and Ferguson KK (2011) Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environmental Health Perspectives*, 119 (10), 1396-1402.
- Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Podlecka D, Stelmach W, Polańska K, Ligocka D and Hanke W (2015) The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 36 (4), 72-78.

(平成 29 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)