

りん酸トリクレジル (CAS no. 1330-78-5)

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

りん酸トリクレジ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、ステロイドホルモン(テストステロン)合成・代謝系への作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、ステロイドホルモン(テストステロン)合成・代謝系への作用及び抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

- Liu ら(2012)によって、りん酸トリクレジル(異性体混合物) 8、40、200µg/L (設定濃度)に 14 時間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、40µg/L 以上のばく露区で血漿中テストステロン濃度の低値、40µg/L のばく露区で肝臓中 CYP17 mRNA 相対発現量の低値、200µg/L のばく露区で血漿中ケトテストステロン濃度の低値、血漿中 17β-エストラジオール濃度、肝臓中 CYP19A mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロジェニン mRNA 相対発現量の高値が認められた。雌において、40µg/L 以上のばく露区で肝臓中ビテロジェニン mRNA 相対発現量の低値、肝臓中 CYP17 mRNA 相対発現量、血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成・代謝系のかく乱、視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響

(2)生殖影響

- Chapin ら(1990)によって、りん酸トリ-*o*-クレジル 150mg/kg/day を 5 日間経口投与した成熟雄 SD 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(ヒト絨毛ゴナドトロピン 0.1 IU 静脈注射後)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：テストステロン合成系への作用

(3)抗エストロゲン作用

- Liu ら(2012)によって、りん酸トリクレジル(異性体混合物) 10µg/L の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN (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(エストロゲン受容体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活性発現誘導)が検討されている。その結果として、りん酸トリクレジルは、17β-エストラジオール 100nM によるルシフェラーゼ活性発現誘導を阻害した。

(4) ライディッヒ細胞への影響

- Chapin ら(1990)によって、りん酸トリ-*o*-クレジル 1、3、10、30 μ M(=368、1,100、3,680、11,000 μ g/L)に 18 時間ばく露したラット由来ライディッヒ細胞(成熟雄 SD ラット由来一次培養細胞)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=368 μ g/L)以上の濃度区で非特異的エステラーゼ(NSE)比活性の低値、10 μ M(=3,680 μ g/L)以上の濃度区でヒト絨毛性ゴナドトロピン誘導性テストステロン産生量の低値、30 μ M(=11,000 μ g/L)の濃度区でヒト絨毛性ゴナドトロピン誘導性テストステロン産生量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：テストステロン合成系への作用

(5) 副腎がん細胞への影響

- Liu ら(2012)によって、りん酸トリクレジル(異性体混合物) 1、10、100、1,000 μ g/L の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、10 μ g/L 以上の濃度区で 17 β -エストラジオール産生量の高値、100 μ g/L 以上の濃度区でテストステロン産生量、CYP11A1 mRNA 相対発現量の高値、1,000 μ g/L の濃度区で SULT1E1 mRNA 相対発現量、SULT2A1 mRNA 相対発現量の低値、CYP11B2 mRNA 相対発現量、CYP19A1 mRNA 相対発現量、HSD3 β 2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成・代謝系のかく乱

参考文献

- Liu X, Ji K and Choi K (2012) Endocrine disruption potentials of organophosphate flame retardants and related mechanisms in H295R and MVLN cell lines and in zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 114-115, 173-181.
- Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE, Lamb JCt and Abou-Donia MB (1987) Testicular toxicity following oral administration of tri-*o*-cresyl phosphate (TOCP) in roosters. *Toxicology Letters*, 37 (3), 279-290.
- Wu YJ and Leng XF (2000) Effects of tri-*o*-cresyl phosphate on serum estrogen and progesterone concentration and ATPase activity in the shell gland of adult hens. *Chemosphere*, 41 (1-2), 183-186.
- Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE, Lamb JCt and Abou-Donia MB (1987) Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-*o*-cresyl phosphate in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 89 (1), 49-63.
- Chen JX, Xu LL, Mei JH, Yu XB, Kuang HB, Liu HY, Wu YJ and Wang JL (2012) Involvement of neuropathy target esterase in tri-*ortho*-cresyl phosphate-induced testicular spermatogenesis failure and growth inhibition of spermatogonial stem cells in mice. *Toxicology Letters*, 211 (1), 54-61.
- Chapin RE, Phelps JL, Somkuti SG, Heindel JJ and Burka LT (1990) The interaction of Sertoli and Leydig cells in the testicular toxicity of tri-*o*-cresyl phosphate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 104 (3), 483-495.
- Somkuti SG, Lapadula DM, Chapin RE, Lamb JCt and Abou-Donia MB (1987) Time course of the tri-*o*-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats: enzymatic, hormonal, and sperm parameter studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 89 (1), 64-72.
- Tocco DR, Randall JL, York RG and Smith MK (1987) Evaluation of the teratogenic effects of Tri-*ortho*-cresyl phosphate in the Long-Evans hooded rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8 (3), 291-297.

(平成 26 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 2-3 より抜粋)