

フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (フタル酸ビス (2-エチルヘキシル))
(CAS no. 117-81-7)

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

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物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、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイド代謝亢進、ステロイド代謝亢進、アロマトラーゼ活性化、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺形態形成、甲状腺ホルモン合成、甲状腺ホルモン代謝、甲状腺ホルモン作用への影響を示すことが示唆された。

(1)生態影響(魚類)

- Carnevali ら(2010)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Supelco、99%) 0.02、0.2、1、20、40 μ g/L(設定濃度)に6ヵ月齢から3週間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.02 μ g/L以上のばく露区で卵巣中黄体形成ホルモン受容体 *LHR* mRNA 相対発現量、卵巣中膜プロゲステロン受容体 *mPR β* mRNA 相対発現量、卵巣中プロゲステロン膜受容体 *mPR β* 蛋白質相対発現量、卵巣中シクロゲナーゼ *ptgs2* mRNA 相対発現量の低値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、0.2 μ g/L以上のばく露区で卵巣中骨形成蛋白質 *MBP15* 相対発現量の高値、2 μ g/Lのばく露区で前黄体形成期卵胞率の低値、黄体形成期卵胞率の高値、20 μ g/L以上のばく露区で後黄体形成期卵胞率の低値が認められた。なお、生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、上記の通りばく露後、非ばく露条件下にて非ばく露雄との14日間の交配試験に供した雌ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.02 μ g/L以上のばく露区で総産卵数の低値が認められた。(ただし、有意差検定の提示なし)。

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

- Corradetti ら(2013)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Supelco、99%) 0.2、20 μ g/L(設定濃度)に6ヵ月齢から最長3週間ばく露した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、0.2 μ g/L以上のばく露区で精巣中囊胞に占める精母細胞率(相対画像面積比)の低値、生殖腺体指数、精巣中一倍体生殖細胞におけるDNA断片化率、精巣中二倍体生殖細胞におけるDNA断片化率の高値、精巣中囊胞に占める精原細胞率(相対画像面積比)、0.2 μ g/Lのばく露区で精巣中囊胞に占める精原細胞率(相対画像面積比)の高値が認められた。

また、上記の通りばく露後、非ばく露条件下にて非ばく露雌との14日間の交配試験に供した雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.2 μ g/L以上のばく露区で総産卵数、産卵孵化率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、生殖毒性

- Kim ら(2002)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Aldrich、99%) 1、10、50 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に孵化後1～2日間から3ヵ月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、雌において、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血清中ビテロゲニン濃度の低値(SDS-PAGEによる定性的分析)、卵巣の発達遅延、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数の低値が認められた。なお、体長、体重には影響は認められなかった。

なお、雄においては、血清中ビテロゲニン濃度、精巣の組織病理学的所見、生殖腺体指数、体長、体重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：抗エストロゲン作用

- Lee ら(2019)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(東京化成) 10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後6時間(受精後4時間にてプロナーゼによるコリオン除去処理済)から受精後168時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長の低値が認められた。なお、生存率、心拍数には影響は認められなかった。

また、全身中 mRNA 相対発現量として、10、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で *cyp19a1b* の高値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でエストロゲン受容体 *esr1* の低値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でビテロゲニン *vtg1* の高値が認められた。なお、エストロゲン受容体 *esr2b*、卵巣刺激ホルモン受容体 *fshr*、黄体形成ホルモン *lhb*、*cyp19a1a* 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：エストロゲン作用

- Adeogun ら(2018)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(東京化成、99%) 10、100、200、400 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に4週齢から14日間ばく露したナマズ目の一種 African sharptooth catfish (*Clarias gariepinus*)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌肝臓中ビテロゲニン *vtg* mRNA 相対発現量、雌肝臓中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量、雌肝臓中ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 *ppar- α* mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値、200 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓中テストステロン濃度の高値、400 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌肝臓中エストラジオール濃度、雄肝臓中ビテロゲニン *vtg* mRNA 相対発現量、雌肝臓中エストロゲン受容体 *er- α* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、雌肝臓中テストステロン濃度、雄肝臓中エストラジオール濃度、雄肝臓中エストロゲン受容体 *er- α* mRNA 相対発現量、雄肝臓中ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 *ppar- α* mRNA 相対発現量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：エストロゲン作用、ステロイド代謝亢進

- Guo ら(2015)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(AccuStandard、99.6%) 10、30、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後72時間から最長6ヵ月間ばく露したチャイニーズブレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雌において、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血清中エストラジオール濃度の低値、10、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血清中テストステロン/エストラジオール濃度比の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で卵巣中生殖細胞の成熟度、血清中テストステロン濃度の低値、生殖腺体指数の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、肝臓体指数、生存率、性比には影響は認められなかった。また、雄において、30 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣中生殖細胞の成熟度の低値、血清中テストステロン濃度、血清中テストステロン/エストラジオール濃度比の高値、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体重、肥満度の高値が認められた。なお、体長、肝臓体指数、生殖腺体指数、血清中エストラジオール濃度には影響は認められなかった。

また、脳、生殖腺、肝臓中の mRNA 相対発現量として、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄生殖腺中 *cyp1*、雌脳中 *cyp19b* の低値、雄肝臓中ビテロゲニン *VTG* の高値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄生

殖腺中 *cyp19a* の高値(30、100 μ g/L 区では低値)、30 μ g/L 以上のばく露区で雌生殖腺中 *cyp17*、雌生殖腺中 *cyp19a* の低値、雌肝臓中ビテロゲン *VTG* の高値が認められた。なお、雄脳中 *cyp19b* には影響は認められなかった。

また、上記の通りばく露後、非ばく露条件下にて4日間の交配試験に供した雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、30 μ g/L 以上のばく露区で日毎産卵数、卵中蛋白質濃度の低値、100 μ g/L のばく露区で F₁稚仔体重の低値が認められた。なお、F₁孵化率、F₁奇形率、F₁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：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Ma ら(2018)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(AccuStandard, 99.6%) 10、33、100 μ g/L(設定濃度)に3ヵ月1週齢から3ヵ月間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*) F₀への影響が検討されている。その結果として、33 μ g/L 以上のばく露区で精巢中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量の低値、血漿中エストラジオール濃度、精巢中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量の高値、100 μ g/L のばく露区で血漿中テストステロン濃度、精巢中 *hsd17b3* mRNA 相対発現量の低値、精巢中生殖細胞発達の遅延、精巢中 DNA 総メチル化率の高値が認められた。

また、精巢中 *cyp17a1* プロモーター領域における CpG メチル化率として、10 μ g/L 以上のばく露区で site 9 での高値、33 μ g/L 以上のばく露区で site 6、site 8、site 10 での高値、100 μ g/L のばく露区で site 4 での高値が認められた。なお、site 1、site 2、site 3、site 7 では影響は認められなかった。

また、精巢中 *hsd17b3* プロモーター領域における CpG メチル化率として、10、100 μ g/L 以上のばく露区で site 3 での高値、33 μ g/L 以上のばく露区で site 2、site 5 での高値が認められた。

また、精巢中 *cyp19a1a* プロモーター領域における CpG メチル化率として、33 μ g/L 以上のばく露区で site 1、site 7 での低値、100 μ g/L のばく露区で site 4、site 8 での低値が認められた。なお、site 2 及び3、site 5 では影響は認められなかった。

また、上記のばく露期間の最終3週間において非ばく露雌との交配試験に供した雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 μ g/L のばく露区で、受精率の低値が認められた。なお、産卵数には影響は認められなかった。

また、上記雄 F₀と非ばく露雌との交配による産卵を更に非ばく露条件にて受精後5日目まで継続飼育した F₁への影響が検討されている。その結果として、100 μ g/L のばく露区で体長の低値が認められた。なお、孵化率、生存率、全身中 DNA の総メチル化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：アロマトーゼの活性化作用

- Crago と Klapar (2012)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Sigma) 12 μ g/L(設定濃度)に28日間ばく露した成熟雄ファッドヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中17 β -エストラジオール濃度の低値、脳中卵胞刺激ホルモン *FSH β* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生殖腺体指数、血漿中テストステロン濃度、脳中黄体形成ホルモン *LH β* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、肝臓中 mRNA 相対発現量として、*CYP3A4* の高値が認められた。なお、*ER1*、*SULT2A1*、*SULT1st2*、*UGT2B5* には影響は認められなかった。

なお、精巢中 mRNA 相対発現量として、*StAR*、*CYP11a*、*3 β -HSD*、*CYP17*、*17 β -HSD*、*CYP19a1*、*AR*、*ER2 β* 、*ER1*、*PPAR α* 、*ACOX1*、*EHHHADH*、*SULT2A1*、*SULT1st2*、*UGT2B5* 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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Wang ら(2013)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(AccuStandard、99.6%) 10、33、100、300 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に8ヶ月2週齢から21日間ばく露したチャイニーズレアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、33 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓体指数の高値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血清中テストステロン/エストラジオール濃度比の低値、血清中テストステロン濃度、血清中エストラジオール濃度の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺体指数の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度には影響は認められなかった。また、雌において、33 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血清中エストラジオール濃度の低値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血清中テストステロン/エストラジオール濃度比の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生殖腺体指数、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、肝臓体指数には影響は認められなかった。

また、脳、生殖腺、肝臓中の mRNA 相対発現量として、雄において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺中 *ER β* の低値、生殖腺中 *Cyp17*、肝臓中 *ER α* 、肝臓中 *VTG* の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中 *ER β* 、脳中 *Cyp19b* の低値、生殖腺中 *Cyp19a*、肝臓中 *ER β* の高値が認められた。なお、脳中 *ER α* 、生殖腺中 *ER α* には影響は認められなかった。また、雌において、33 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中 *ER α* 、脳中 *ER β* の低値、肝臓中 *VTG* の高値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺中 *Cyp19a*、肝臓中 *ER β* の低値、生殖腺中 *ER β* 、生殖腺中 *Cyp17* の高値、300 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中 *Cyp19b*、肝臓中 *ER α* の高値が認められた。なお、生殖腺中 *ER α* 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：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Ye ら(2016)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Supelco) 10、100、1,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後1日目から9日間ばく露したインドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、全身中 mRNA 相対発現量として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で *VTG1*、*VTG2*、*ChgH*、*ChgL*、*CYP19a*、*CYP19b* の高値、1,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で *ER α* 、*ER β* 、*PPAR α* 、*PPAR γ* の高値が認められた。なお、*ER γ* には影響は認められなかった。

なお、胚死亡率、孵化率、孵化までの所要日数、卵稚仔死亡率、非ばく露条件にて更に8日間飼育後の上記全身中 mRNA 相対発現量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：エストロゲン作用

- Ye ら(2014)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(Supelco) 100、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に孵化後1週間未満齢から最長6ヵ月間ばく露したインドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、雄において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で、生殖腺体指数、血漿中エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、血漿中テストステロン濃度、肥満度、脳体指数には影響は認められなかった。また、雌において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺体指数の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中エストラジオール濃度の高値、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数には影響は認められなかった。また、雌雄において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で初産卵に至るまでの所要日数の早期化、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌性比の高値が認められた。

また、上記の通りばく露後、非ばく露条件下にて非ばく露雌雄との1週間の交配試験に供した雌雄インドメダカ(*O. melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、雄(非ばく露雌との交配)において、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精率の低値、雌(非ばく露雄との交配)にお

いて、100 μ g/L以上のばく露区で日毎産卵数の低値が認められた。

また、上記の通り交配試験に供した雌雄インドメダカ(*O. melastigma*)への影響(脳、生殖腺中 mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、雄脳中において、100 μ g/L以上のばく露区で *fsh β* の高値、100 μ g/Lのばく露区で *era*、*er β* 、*ery* の高値、500 μ g/Lのばく露区で *cyp19b* の低値が認められた。なお、*ara*、*gnrhr2* には影響は認められなかった。また、雄生殖腺中において、100 μ g/L以上のばく露区で *era*、*er β* 、*ery*、*ldlr*、*star*、*cyp17a1*、*cyp21a*、*cyp3a*、*cyp11b*、*17 β hsd*、*cyp19a*、*cyp19b*、*ppara*、*nr5a2*、*igflr*、*ghr* の高値、100 μ g/Lのばく露区で *ara* の低値が認められた。なお、*11 β hsd*、*gr2* には影響は認められなかった。また、雌脳中において、100 μ g/L以上のばく露区で *ery*、*cyp19b*、*fsh β* 、*gnrhr2* の高値、100 μ g/Lのばく露区で *era*、*er β* の高値(500 μ g/L区では低値)、500 μ g/Lのばく露区で *ara* の高値が認められた。また、雌生殖腺中において、100 μ g/L以上のばく露区で *era*、*ldlr*、*cyp21a*、*cyp11b*、*ghr* の高値、100 μ g/Lのばく露区で *er β* 、*cyp3a* の高値が認められた。なお、*ery*、*ara*、*star*、*cyp17a1*、*11 β hsd*、*17 β hsd*、*cyp19a*、*cyp19b*、*ppara*、*nr5a2*、*igflr*、*gr2* 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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Jia ら(2016)によって、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(AccuStandard、99.6%) 40、100、200、400 μ g/L(設定濃度)に受精後2時間から受精後168時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、400 μ g/Lのばく露区で全身中サイロキシン濃度、全身中トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、孵化率、生存率、奇形率、体重、体長、全身中サイロキシン/トリヨードサイロニン濃度比には影響は認められなかった。

また、甲状腺関連 mRNA の全身中相対発現量として、100 μ g/L以上のばく露区で *tsh β* の高値、200 μ g/L以上のばく露区で *nkx2.1*、*ttr* の高値、400 μ g/Lのばく露区で *ugt1ab* の低値、*tg*、*dio2* の高値が認められた。なお、*nis*、*pax8*、*diol*、*tra*、*tr β* 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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺形態形成、甲状腺ホルモン合成、甲状腺ホルモン代謝、甲状腺ホルモン作用への影響

参考文献

- Park K, Kim WS and Kwak IS (2019) Endocrine-disrupting chemicals impair the innate immune prophenoloxidase system in the intertidal mud crab, *Macrophthalmus japonicus*. *Fish & Shellfish Immunology*, 87, 322-332.
- Forget-Leray J, Landriau I, Minier C and Leboulenger F (2005) Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 60 (3), 288-294.
- Jordão R, Garreta E, Campos B, Lemos MF, Soares AM, Tauler R and Barata C (2016) Compounds altering fat storage in *Daphnia magna*. *Science of the Total Environment*, 545-546, 127-136.
- Seyoum A and Pradhan A (2019) Effect of phthalates on development, reproduction, fat metabolism and lifespan in *Daphnia magna*. *Science of the Total Environment*, 654, 969-977.
- Brown D, Croudace CP, Williams NJ, Shearing JM and Johnson PA (1998) The effect of phthalate ester plasticisers tested as surfactant stabilised dispersions of the reproduction of the *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 36 (6), 1367-1379.
- Chikae M, Hatano Y, Ikeda R, Morita Y, Hasan Q and Tamiya E (2004a) Effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate and benzo[a]pyrene on the embryos of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 16 (3) 141-145.
- Chikae M, Ikeda R, Hatano Y, Hasan Q, Morita Y and Tamiya E (2004b) Effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate, γ -hexachlorocyclohexane, and 17β -estradiol on the fry stage of medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 18 (1), 9-12.
- Carnevali O, Tosti L, Speciale C, Peng C, Zhu Y and Maradonna F (2010) DEHP impairs zebrafish reproduction by affecting critical factors in oogenesis. *PloS One*, 5 (4), e10201.
- Zanotelli VRT, Neuhaus SCF and Ehrengruber MU (2010) Long-term exposure to bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) inhibits growth of guppy fish (*Poecilia reticulata*). *Journal of Applied Toxicology*, 30 (1) 29-33.
- Corradetti B, Stronati A, Tosti L, Manicardi G, Carnevali O and Bizzaro D (2013) Bis-(2-ethylhexyl) phthalate impairs spermatogenesis in zebrafish (*Danio rerio*). *Reproductive Biology*, 13 (3), 195-202.
- Kim EJ, Kim JW and Lee SK (2002) Inhibition of oocyte development in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to di-2-ethylhexyl phthalate. *Environment International*, 28 (5), 359-365.
- Üstündağ ÜV, Ünal İ, Ateş PS, Alturfan AA, Yiğitbaşı T and Emekli-Alturfan E (2017) Bisphenol A and di(2-ethylhexyl) phthalate exert divergent effects on apoptosis and the Wnt/beta-catenin pathway in zebrafish embryos: A possible mechanism of endocrine disrupting chemical action. *Toxicology and Industrial Health*, 33 (12), 901-910.
- Lee H, Lee J, Choi K and Kim KT (2019) Comparative analysis of endocrine disrupting effects of major phthalates in employed two cell lines (MVLN and H295R) and embryonic zebrafish assay. *Environmental Research*, 172, 319-325.
- Adeogun AO, Ibor OR, Imiuwa ME, Omogbemi ED, Chukwuka AV, Omiwole RA and Arukwe A (2018) Endocrine disruptor responses in African sharptooth catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to di-(2-ethylhexyl)-phthalate. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 213, 7-18.
- Arukwe A, Ibor OR, and Adeogun AO (2017) Biphasic modulation of neuro- and interrenal steroidogenesis

- in juvenile African sharptooth catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to waterborne di-(2-ethylhexyl) phthalate. *General and Comparative Endocrinology*, 254, 22-37.
- Guo Y, Yang Y, Gao Y, Wang X and Zhou B (2015) The impact of long term exposure to phthalic acid esters on reproduction in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Pollution*, 203, 130-136.
- Ma YB, Jia PP, Junaid M, Yang L, Lu CJ and Pei DS (2018) Reproductive effects linked to DNA methylation in male zebrafish chronically exposed to environmentally relevant concentrations of di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Pollution*, 237, 1050-1061.
- Crago J and Klaper R (2012) A mixture of an environmentally realistic concentration of a phthalate and herbicide reduces testosterone in male fathead minnow (*Pimephales promelas*) through a novel mechanism of action. *Aquatic Toxicology*, 110-111, 74-83.
- Yang WK, Chiang LF, Tan SW and Chen PJ (2018) Environmentally relevant concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure alter larval growth and locomotion in medaka fish via multiple pathways. *Science of the Total Environment*, 640-641, 512-522.
- Wang X, Yang Y, Zhang L, Ma Y, Han J, Yang L and Zhou B (2013) Endocrine disruption by di-(2-ethylhexyl)-phthalate in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (8), 1846-1854.
- Ye T, Kang M, Huang Q, Fang C, Chen Y, Liu L and Dong S (2016) Accumulation of di(2-ethylhexyl) phthalate causes endocrine-disruptive effects in marine medaka (*Oryzias melastigma*) embryos. *Environmental Toxicology*, 31 (1), 116-127.
- Ye T, Kang M, Huang Q, Fang C, Chen Y, Shen H and Dong S (2014) Exposure to DEHP and MEHP from hatching to adulthood causes reproductive dysfunction and endocrine disruption in marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Aquatic Toxicology*, 146, 115-126.
- Jia PP, Ma YB, Lu CJ, Mirza Z, Zhang W, Jia YF, Li WG and Pei DS (2016) The Effects of Disturbance on Hypothalamus-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis in Zebrafish Larvae after Exposure to DEHP. *PloS One*, 11 (5), e0155762.
- Shioda T and Wakabayashi M (2000) Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 40 (3), 239-243.
- Metcalf CD, Metcalfe TL, Kiparissis Y, Koenig BG, Khan C, Hughes RJ, Croley TR, March RE and Potter T (2001) Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by *in vivo* assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology & Chemistry*, 20 (2), 297-308
- Bisseger S, Pineda Castro MA, Yargeau V and Langlois VS (2018) Phthalates modulate steroid 5-reductase transcripts in the Western clawed frog embryo. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 213, 39-46.
- Zhang Y, Li X, Gao J and Wang H (2018) Influence of DEHP on thyroid, sex steroid-related genes and gonadal differentiation in *Rana chensinensis* tadpoles. *Environmental Toxicology*, 33 (1), 112-121.