りん酸(2-エチルヘキシル)ジフェニル (CAS no. 1241-94-7)

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

りん酸(2-エチルヘキシル)ジフェニ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、エストロゲンの上昇、アンドロゲンの低下、視床下部—下垂体—生殖腺(肝臓)軸への作用、ステロイドホルモン代謝への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

● Li ら(2020)によって、りん酸(2-エチルヘキシル)ジフェニル(Tronto Research Chemicals) 0.0299±0.0057、0.104±0.0123、0.434±0.0119µg/L(測定濃度であり、設定濃度 1.6、8、40µg/L に相当)に孵化後 0 日齢から 100 日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)(pMOSP1-EGFP transgenic)への影響が検討されている。その結果として、0.0299µg/L 以上のばく露区で雄魚における間性発生率の高値、0.104µg/L 以上のばく露区で血漿中 17β-エストラジオール濃度、肝臓中 *vtg-2* mRNA 相対発現量の高値、0.434µg/L のばく露区で血漿中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、肝臓中 *vtg-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、100 日間ばく露雄と非ばく露雌との交配試験において、0.104µg/L 以上のばく露区で受精率、ふ化率の低値、産卵までの所要時間の高値、0.434µg/L のばく露区で後追い行動時間、求愛行動(courtship)頻度、交配数の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲンの上昇、アンドロゲンの低下

● Yang ら(2022)によって、りん酸(2-エチルヘキシル)ジフェニル(東京化成、90%) 2.5、50、250µg/L (設定濃度)に 6 ヶ月齢から 21 日間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、雄において、2.5µg/L 以上のばく露区で生殖細胞に占める精原細胞率の低値、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *er2β* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *fshβ* mRNA 相対発現量、脳中 *lhβ* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、精巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、精巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、精巣中 *er2β* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、肝臓中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、生殖細胞に占める精母細胞率の高値、2.5µg/L のばく露区で生殖細胞に占める精子細胞率の高値、2.5、250µg/L のばく露区で精巣中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、2.5、25µg/L のばく露区で脳中 *cyp19β* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の高値、50µg/L 以上のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の

低値、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β -エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、 $250\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣中 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd11b* mRNA 相対発現量の低値、精巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *er2\beta* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、生殖腺体指数、肝臓体指数、脳体指数には影響は認められなかった。

また、雌において、 $2.5\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19\beta* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *fsh\beta* mRNA 相対発現量、脳中 *lh\beta* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr3* mRNA 相対発現量、卵巣中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中 *3\beta\text{hsd}* mRNA 相対発現量の高値、 2.5 、 $250\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *er2\beta* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ar* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3\beta\text{hsd}* mRNA 相対発現量の低値、 $2.5\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量の高値($50\mu\text{g/L}$ 区では低値)、 $2.5\mu\text{g/L}$ のばく露区で卵巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値、 $50\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖細胞に占める卵黄形成卵母細胞率、卵巣中 *er2\beta* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hsd11b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *er2\beta* mRNA 相対発現量の低値、生殖細胞に占める核周辺(perinucleolar)卵母細胞率、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17\beta\text{hsd}* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、 $50\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、卵巣中 *fshr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *lhr* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の高値、 $250\mu\text{g/L}$ のばく露区で卵巣中 *cyp11b* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17β -エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、肥満度、生殖腺体指数、肝臓体指数、脳体指数、生殖細胞に占める変性卵母細胞率には影響は認められなかった。

また、21 日間ばく露後、非ばく露 7 日間の交配試験において、 $50\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産卵数の低値、 $2.5\mu\text{g/L}$ のばく露区(この区のみ産卵が認められた)で稚仔体長(受精後 7 日目)の低値、稚仔全身中ビテロゲニン濃度(受精後 10 日目)の高値が認められた。なお、 $2.5\mu\text{g/L}$ のばく露区(この区のみ産卵が認められた)では受精卵直径(受精後 3 日目)、稚仔体長(受精後 7 日目)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(肝臓)軸への作用、ステロイドホルモン代謝への作用

(2) 抗アンドロゲン作用

- Li ら(2020)によって、りん酸(2-エチルヘキシル)ジフェニル(Tronto Research Chemicals) $1 \sim 100\mu\text{M}$ ($=362 \sim 36,200\mu\text{g/L}$)の濃度に 4 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 2.0nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(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 β -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、 IC_{50} 値 $37.5\mu\text{M}$ ($=13,600\mu\text{g/L}$)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。

参考文献

- Hu W, Gao F, Zhang H, Hiromori Y, Arakawa S, Nagase H, Nakanishi T and Hu J (2017) Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Disruption of Progesterone Synthesis of 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate in Human Placental Choriocarcinoma Cells: Comparison with Triphenyl Phosphate. *Environmental Science & Technology*, 51 (7), 4061-4068.
- Li Y, Kang Q, Chen R, He J, Liu L, Wang L and Hu J (2020) 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate and Its Hydroxylated Metabolites are Anti-androgenic and Cause Adverse Reproductive Outcomes in Male Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Science & Technology*, 54 (14), 8919-8925.
- Negi CK, Bajard L, Kohoutek J and Blaha L (2021) An adverse outcome pathway based *in vitro* characterization of novel flame retardants-induced hepatic steatosis. *Environmental Pollution*, 289, 117855.
- Schang G, Robaire B and Hales BF (2016) Organophosphate Flame Retardants Act as Endocrine-Disrupting Chemicals in MA-10 Mouse Tumor Leydig Cells. *Toxicological Sciences*, 150 (2), 499-509.
- Yan S, Wang D, Teng M, Meng Z, Yan J, Li R, Jia M, Tian S, Zhou Z and Zhu W (2020) Perinatal exposure to 2-Ethylhexyl Diphenyl Phosphate (EHDPHP) affected the metabolic homeostasis of male mouse offspring: Unexpected findings help to explain dose- and diet- specific phenomena. *Journal of Hazardous Materials*, 388, 122034.
- Yang R, Wang X, Wang J, Chen P, Liu Q, Zhong W and Zhu L (2022) Insights into the sex-dependent reproductive toxicity of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate on zebrafish (*Danio rerio*). *Environment International*, 158, 106928.

(令和5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 資料1-2より抜粋)