

フタル酸ジエチル (CAS no. 84-66-2)

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

フタル酸ジエチルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用によるステロイド代謝亢進作用、卵巣でのエストロゲン合成能の低下、精巣でのステロイドホルモン産生影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、テストステロン産生の低下を示すこと、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) 生態影響

- Lee ら(2019)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 10、100、1,000μg/L(設定濃度)に受精後 6 時間(hpf)から 168hpf までばく露(4hpf にプロナーゼによるコリオン除去処理済)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、10μg/L 以上のばく露区で *cyp19a1a* mRNA 相対発現量、*cyp19a1b* mRNA 相対発現量の高値、10μg/L 以上のばく露区で *esr2b* (エストロゲン受容体 2b) mRNA 相対発現量の低値(1,000μg/L 区では高値)、10μg/L のばく露区で *fshr* (卵巣刺激ホルモン受容体) mRNA 相対発現量の高値が認められた。100μg/L のばく露区で *vtg1* (ビテロゲニン 1) mRNA 相対発現量、*esr1* (エストロゲン受容体 1) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*lhb* (黄体形成ホルモン b サブユニット) 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：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用によるステロイド代謝亢進作用

- Tseng ら(2021)によって、フタル酸ジエチル(Sigma) 1,790、3,580μg/L(=8.06、16.12μM、設定濃度)に 5 日間ばく露した成熟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、1,790μg/L 以上のばく露区で卵巣中エストラジオール濃度、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr2b* mRNA 相対発現量の低値、1,790μg/L のばく露区で F₁ 舌骨角アングル(72dpf)の低値(3,580μg/L 区では高値)が認められた。なお、肝臓中 *esr2a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジエチル(Sigma) 1,790、3,580μg/L(=8.06μM、設定濃度)に 5 日間ばく露した成熟雌ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(産卵率以外、上記 F₁ について最長 72dpf まで試験)が検討されている。その結果として、遊泳行動試験(14dpf)における総移動距離、遊泳行動試験(14dpf)における行動持続時間、遊泳行動試験(14dpf)における平均遊泳速度の低値が認められた。なお、産卵率、孵化率(72dpf)、遊泳行動試験(14dpf)における最大遊泳速度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、卵巣でのエストロゲン合成能の低下

- Sohn ら(2016)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 80、400、2,000、10,000 μ g/L(設定濃度)に4ヶ月齢以上から14日間ばく露した成熟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、2,000 μ g/L以上のばく露区で精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値、10,000 μ g/Lのばく露区で血漿中 17β -エストラジオール濃度、血漿中テストステロン濃度、肝臓中 *vtg* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、血漿中 17β -エストラジオール/テストステロン濃度比、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *3\beta*hsd mRNA 相対発現量、精巣中 *17\beta*hsd mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* 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：精巣でのステロイドホルモン産生影響

(2) 生殖影響

- Kumar ら(2014)によって、フタル酸ジエチル(Himedia, 99%) 50、100mg/kg/day を45週齢以上から40日間経口投与した成熟雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day以上のばく露群で子宮上肥厚、血清中 17β -エストラジオール濃度、StAR (ステロイド産生急性調節蛋白質)mRNA 相対発現量、 3β -HSD (3β -ヒドロキシステイドデヒドロゲナーゼ) mRNA 相対発現量、Aromatase (アロマターゼ) mRNA 相対発現量、 3β -HSD 蛋白質相対発現量、Aromatase 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、子宮湿重量には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジエチル(Himedia, 99%) 50、100mg/kg/day を18日齢から3日間皮下投与した成熟雌 Wistar ラットへの影響(最終投与24時間後に試験)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day以上のばく露群で子宮上肥厚、PR(プロゲステロン受容体)蛋白質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：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Fujii ら(2005)によって、フタル酸ジエチル(和光純薬、99.8%) 600、3,000、15,000ppm (雄40、197、1,016mg/kg/day、雌51、255、1,297mg/kg/dayに相当する餌中設定濃度)を5週齢から交配(9~11週齢)、出産を経て哺育開始3週間後まで(雄は約15週齢、雌は約17週齢まで)混餌投与したSDラットF₀への影響が検討されている。その結果として、F₀雄において、3,000ppm以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、3,000ppmのばく露群で形態異常精子率、尾部欠損精子率の高値、15,000ppmのばく露群で副腎絶対重量(相対重量は有意差に至らず)、精巣上体絶対重量(相対重量は有意差に至らず)の低値、肝臓相対重量(絶対重量は有意差に至らず)、肝臓ミクロソーム中P450比活性(CYP3A2、CYP4A1)の高値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、血清中プロゲステロン濃度、精巣中精子数(総量及び重量当)、精巣上体中精子数(総量及び重量当)、運動精子率、精子運動パラメータ(progressive motility、Mean path velocity、Straight line average velocity、Mean curvilinear velocity、Mean lateral head displacement、Mean beat cross frequency、Mean straightness、Mean linearity)には影響は認められなかった。

また、F₀雌において、15,000ppmのばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、

子宮絶対及び相対重量、正常発情期個体率、発情周期日数には影響は認められなかった。

また、F₀生殖において、15,000ppm のばく露群で雄新生仔雄体重(21 日)、雄新生仔雄体重(4、7、14、21 日)の低値、雄新生仔耳介展開日、雄新生仔切歯萌出日、雌新生仔膻開口日の高値が認められた。なお、交配までの所要日数、雄妊孕率、雌妊娠率、Gestation Index (出産雌数/妊娠雌数)、Delivery Index (新生仔数/着床数)、妊娠期間、同腹着床数、同腹新生仔数、新生仔性比、新生仔生存率(0、4、21 日齢)、雄新生仔包皮分離日、雌新生仔耳介展開日、雌新生仔切歯萌出日、雌雄新生仔肛門生殖突起間距離(0、4 日齢)、雌雄新生仔眼瞼開裂日には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジエチル(和光純薬、99.8%) 600、3,000、15,000ppm (雄 46、222、1,150mg/kg/day、雌 56、267、1,375mg/kg/day に相当する餌中設定濃度)を離乳後から交配(9～11 週齢)、出産を経て哺育開始3週間後まで(雄は約 15 週齢、雌は約 17 週齢まで)混餌投与した雌雄 SD ラット F₁ への影響が検討されている。その結果として、F₁ 雄において、3,000ppm 以上のばく露群で形態異常精子率、尾部欠損精子率の高値、3,000ppm のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、15,000ppm のばく露群で副腎相対重量(絶対重量は有意差に至らず)の低値、肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量、精巣中精子数(総量及び重量当)、精巣上体中精子数(総量及び重量当)、運動精子率、精子運動パラメータ(progressive motility、Mean path velocity、Straight line average velocity、Mean curvilinear velocity、Mean lateral head displacement、Mean beat cross frequency、Mean straightness、Mean linearity)には影響は認められなかった。

また、F₁ 雌において、15,000ppm のばく露群で肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、甲状腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、正常発情期個体率、発情周期日数には影響は認められなかった。

また、F₁生殖において、15,000ppm のばく露群で雄新生仔雄体重(21 日齢)、雌新生仔雄体重(4、7、14、21 日齢)、妊娠期間の低値が認められた。なお、交配までの所要日数、雄妊孕率、雌妊娠率、Gestation Index (出産雌数/妊娠雌数)、Delivery Index (新生仔数/着床数)、同腹着床数、同腹新生仔数、新生仔性比、新生仔生存率(0、4、21 日齢)、雌雄新生仔肛門生殖突起間距離(0、4 日齢)、雌雄新生仔耳介展開日、雌雄新生仔切歯萌出日、雌雄新生仔眼瞼開裂日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：抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(3) エストロゲン作用

- Kumar ら(2014)によって、フタル酸ジエチル(Himedia、99%) 1、10、50μM(=222、2,220、11,100μg/L)の濃度に 20 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、10μM(=2,220μg/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、フタル酸ジエチル(Himedia、99%) 1、10、50、100μM(=222、2,220、11,100、22,200μg/L)の濃度に 20 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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

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、10 μ M(=2,220 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Lee ら(2012)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 0.72、3.6、18、90、450 μ M(=160、800、4,000、20,000、100,000 μ g/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)によるレポータージーンアッセイ(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、90 μ M(=20,000 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定が示されていない点に注意を要すると判断された。

- Harris ら(1997)によって、フタル酸ジエチル(BP Chemical、>99.7%) 0.5~1,000 μ M(=111~222,000 μ g/L)の濃度に 5~7 日間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、EC₅₀ 値約 400 μ M(=89,000 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

また、フタル酸ジエチル(Greyhound Chemservice、97-99%) 0.1、1、10 μ M(=22.2、222、2,220 μ g/L)の濃度に 11 日間ばく露したヒト乳がん細胞 ZR-75 による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

また、フタル酸ジエチル(Greyhound Chemservice、97-99%) 10 μ M(=2,220 μ g/L)の濃度に 12 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が、細胞増殖誘導は認められなかった。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な検定が一部示されていない点に注意を要すると判断された。

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Fiocchetti ら(2021)によって、フタル酸ジエチル(Merck) 0.001、0.1、10 μ M(=0.222、22.2、2,220 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7 への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,220 μ g/L)の濃度区でエストロゲン受容体 α 蛋白質相対発現量の低値、Ser118 リン酸化エストロゲン受容体 α 蛋白質相対発現量、AKT (protein kinase B)リン酸化率、pS2 蛋白質相対発現量の高値が認められ、AKT 及び ERK1/2 リン酸化率はエンドキシフェン(endoxifen) 1 μ M 添加 1 時間の前処理で消失した。なお、ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2)リン酸化率には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジエチル(Merck) 0.001、0.1、10 μ M(=0.222、22.2、2,220 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF7 への影響が検討されている。その結果として、0.001 μ M(=0.222 μ g/L)以上の濃度区でエストロゲン受容体 α 蛋白質相対発現量の低値が認められた。なお、Ser118 リン酸化エストロゲン受容体 α 蛋白質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

(5) 抗アンドロゲン作用

- Kumar ら(2014)らによって、フタル酸ジエチル(Himedia、99%) 1、10、100 μ M(=222、2,220、22,200 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(テストステロン 10nM 共存下)したチャイニーズハムスター 卵巣細胞 CHO 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 μM (=222 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Kumar ら(2015)らによって、フタル酸ジエチル(Himedia、99%) 25、50、100 μM (=5,550、11,100、22,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度にばく露(テストステロン 10nM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO によるレポーター遺伝子アッセイ(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、25 μM (=5,550 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ばく露時間の記載が不明瞭である点に注意を要すると判断された。

- Christen ら(2010)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 0.5~1,000 μM (=111~222,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.5nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 515 μM (=114,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(6) ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響

- Sohn ら(2016)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 4、40、400 μM (=889、8,890、88,900 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、4 μM (=889 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でテストステロン濃度、*star* mRNA 相対発現量、*3 β hsd2* mRNA 相対発現量の低値、17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値、40 μM (=8,890 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、17 β -エストラジオール濃度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：テストステロン産生の低下

- Lee ら(2019)によって、フタル酸ジエチル(Sigma-Aldrich) 18、90、450 μM (=4,000、20,000、100,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、18 μM (=4,000 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でテストステロン濃度の低値、90 μM (=20,000 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で 17 β -エストラジオール濃度、17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

(7) セルトリ細胞への影響

- Kumar ら(2015)によって、フタル酸ジエチル(Himedia、99%) 50 μM (=11,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度にばく露したセルトリ細胞(3 週齢雄 Swiss ラット由来精巣から作成した一次培養細胞)への影響(セルトリ細胞機能因子)が検討されている。その結果として、*Vimentin* (ビメンチン) mRNA 相対発現量、*Testin* mRNA 相対発現量、AR (アンドロゲン受容体)蛋白質相対発現量、*Connexin-43* 蛋白質相対発現量、*Occludin* 蛋白質相対発現量、*E-cadherin* 蛋白質相対発現量の低値、ABP (アンドロゲン結合蛋白質) mRNA 相対発現量、*Aromatase* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、*Transferrin* (トランスフェリン) mRNA 相対発現量、*Occludin* (オクルディン) mRNA 相対発現量、*3 β -HSD* (ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ)蛋白質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：抗アンドロゲン作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ばく露時間の記載が不明瞭である点に注意を要する

と判断された。

(8)疫学的調査

- Morgenstern ら(2017)によって、米国 New York 市にて、フタル酸ジエチルについて、Columbia Center for Children's Environmental (CCCEH) Cohort 調査にて 1998 年から 2006 年にかけて Manhattan 北部及び South Bronx に一年以上在住の妊娠女性 727 名(平均出産年齢 25.3 ± 5.1 歳、平均妊娠期間 39.3 ± 1.5 週間)及びその出産児(男児 47.6%、女児 52.4%)を対象に、フタル酸エステル類ばく露と血清中甲状腺関連ホルモン濃度との関連性についてについて検討されている。その結果として、線形回帰分析において、出産児 229 名(37.2 ± 2.4 週齢)の尿中フタル酸モノエチル幾何平均濃度 138.6 (95%信頼区間 116.8, 164.6ng/mL)と女児 119 名の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、女児 120 名の血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、男児 109 名の血清中遊離サイロキシン又は甲状腺刺激ホルモン濃度とには相関性は認められなかった。

なお、線形回帰分析において、母親 181 名(妊娠 33.8 ± 3.2 週)の尿中フタル酸モノエチル幾何平均濃度 161.8 (95%信頼区間 135.6, 193.0ng/mL)と女児 98~99 名の血清中遊離サイロキシン又は中甲状腺刺激ホルモン濃度、男児 82 名の血清中遊離サイロキシン又は中甲状腺刺激ホルモン濃度とには相関性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

参考文献

- Ara C, Asmatullah, Yaseen F, Ali S, Shakir HA, Khan M, Andleeb S and Ramzan N (2021) Evaluation of sex steroid hormones and reproductive irregularities in diethyl phthalate-exposed premature mice: modulatory effect of raw honey against potential anomalies. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28 (39), 55265-55276.
- Bissegger 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.
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli A and Fent K (2010) Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity *in vitro*. *Chemosphere*, 81 (10), 1245-1252.
- Fiocchetti M, Bastari G, Cipolletti M, Leone S, Acconcia F and Marino M (2021) The peculiar estrogenicity of diethyl phthalate: modulation of estrogen receptor α activities in the proliferation of breast cancer cells. *Toxics*, 9, 237.
- Fujii S, Yabe K, Furukawa M, Hirata M, Kiguchi M and Ikka T (2005) A two-generation reproductive toxicity study of diethyl phthalate (DEP) in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 30 Spec No., 97-116.
- Hansen JF, Brorson MM, Boas M, Frederiksen H, Nielsen CH, Lindström ES, Hofman-Bang J, Hartoft-Nielsen ML, Frisch T, Main KM, Bendtzen K, Rasmussen Å K and Feldt-Rasmussen U (2016) Phthalates are metabolised by primary thyroid cell cultures but have limited influence on selected thyroid cell functions *in vitro*. *PloS One*, 11 (3), e0151192.
- 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.
- Hong EJ, Ji YK, Choi KC, Manabe N and Jeung EB (2005) Conflict of estrogenic activity by various phthalates between *in vitro* and *in vivo* models related to the expression of Calbindin-D9k. *Journal of Reproduction and Development*, 51 (2), 253-263.
- Kuhl AJ, Ross SM and Gaido KW (2007) CCAAT/enhancer binding protein beta, but not steroidogenic factor-1, modulates the phthalate-induced dysregulation of rat fetal testicular steroidogenesis. *Endocrinology*, 148 (12), 5851-5864.
- Kumar N, Sharan S, Srivastava S and Roy P (2014) Assessment of estrogenic potential of diethyl phthalate in female reproductive system involving both genomic and non-genomic actions. *Reproductive Toxicology*, 49, 12-26.
- Kumar N, Srivastava S and Roy P (2015) Impact of low molecular weight phthalates in inducing reproductive malfunctions in male mice: Special emphasis on Sertoli cell functions. *General and Comparative Endocrinology*, 215, 36-50.
- Lamb JC IV, Chapin RE, Teague J, Lawton AD and Reel JR (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88 (2), 255-269.
- 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.
- Lee HK, Kim TS, Kim CY, Kang IH, Kim MG, Jung KK, Kim HS, Han SY, Yoon HJ and Rhee GS (2012) Evaluation of *in vitro* screening system for estrogenicity: comparison of stably transfected human estrogen receptor- α transcriptional activation (OECD TG455) assay and estrogen receptor (ER) binding assay. *Journal of Toxicological Sciences*, 37 (2), 431-437.
- Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS and Gaido KW (2005) Gene expression profiling following *in utero* exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biology of Reproduction*, 73 (1), 180-192.
- Manservigi F, Gopalakrishnan K, Tibaldi E, Hysi A, Iezzi M, Lambertini L, Teitelbaum S, Chen J and Belpoggi F (2015) Effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on reproduction and mammary gland development in female Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 54, 110-119.

- Mondal S and Mukherjee S (2020) Long-term dietary administration of diethyl phthalate triggers loss of insulin sensitivity in two key insulin target tissues of mice. *Human and Experimental Toxicology*, 39 (7), 984-993.
- Mondal S, Ghosh S, Bhattacharya S and Mukherjee S (2019) Chronic dietary administration of lower levels of diethyl phthalate induces murine testicular germ cell inflammation and sperm pathologies: Involvement of oxidative stress. *Chemosphere*, 229, 443-451.
- Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafat AM, Liu X, Rauh VA, Herbstman J, Bradwin G and Factor-Litvak P (2017) Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environment International*, 106, 11-18.
- Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Patel DK, Gupta YK and Chaturvedi PK (2014) Reproductive toxicity of lead, cadmium and phthalate exposure in men. *Environmental Science and Pollution Research International*, 21 (18), 11066-11074.
- 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.
- Sohn J, Kim S, Koschorreck J, Kho Y and Choi K (2016) Alteration of sex hormone levels and steroidogenic pathway by several low molecular weight phthalates and their metabolites in male zebrafish (*Danio rerio*) and/or human adrenal cell (H295R) line. *Journal of Hazardous Materials*, 320, 45-54.
- Spade DJ, Bai CY, Lambright C, Conley JM, Boekelheide K and Gray LE (2018) Validation of an automated counting procedure for phthalate-induced testicular multinucleated germ cells. *Toxicology Letters*, 290, 55-61.
- Tekin K, Arslan P, Cil B, Filazi A, Akçay E and Yurdakok-Dikmen B (2020) Companion animals get close to the toxic aspects of antropogenic world: cytotoxicity of phthalates and bisphenol A on dog testicular primary cells. *Cytotechnology*, 72 (5), 629-638.
- Tran CM, Do TN and Kim KT (2021) Comparative Analysis of Neurotoxicity of Six Phthalates in Zebrafish Embryos. *Toxics*, 9, 5.
- Tseng YJ, Chen TH, Tsai SC and Wu SM (2021) Effects of bisphenol A or diethyl phthalate on cartilage development and the swimming behavior of zebrafish (*Danio rerio*) through maternal exposure. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 247, 109057.
- Zou E and Fingerman M (1997) Effects of estrogenic xenobiotics on molting of the water flea, *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 38 (3), 281-285.

(令和6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)