

フタル酸ジ-*n*-ブチル (CAS no. 84-74-2)

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

フタル酸ジブ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、抗エストロゲン様作用、エストロゲン産生抑制作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、性ホルモン合成系への影響、アンドロゲン産生抑制作用、精巣におけるテストステロン産生抑制作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、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、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、抗甲状腺ホルモン様作用、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（魚類）

- Hu ら(2020)によって、フタル酸ジブチル(AccuStandard) 10、30、100μg/L(設定濃度)に胞胚期(受精後2日目)から4ヶ月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、10μg/L以上のばく露区で脑中 *LHβ* mRNA 相対発現量、肝臓中 *VTG1* mRNA 相対発現量の低値、30μg/L以上のばく露区で精巣中 *CYP19a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ERβ* mRNA 相対発現量の低値、脑中 *FSHβ* mRNA 相対発現量の高値、100μg/Lのばく露区で脑中 *CYP19b* mRNA 相対発現量、精巣発達ステージにおける精子細胞期の存在率の低値、生殖腺体指数、精巣発達ステージにおける精母細胞期の存在率、血漿中テストステロン濃度、精巣中 *CYP17* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体長、体重、肥満度、脳体指数、肝体指数、精巣発達ステージにおける精原細胞期の存在率、血漿中エストラジオール濃度、精巣中 *17β-HSD* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ERα* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、30μg/L以上のばく露区で血漿中エストラジオール濃度、卵巣発達ステージにおける排卵前卵胞期の存在率の低値、脑中 *LHβ* mRNA 相対発現量、脑中 *CYP19b* mRNA 相対発現量、卵巣中 *CYP19a* mRNA 相対発現量、肝臓中 *VTG1* mRNA 相対発現量の低値、生殖腺体指数、脑中 *FSHβ* mRNA 相対発現量、卵巣発達ステージにおける卵黄形成期卵胞期の存在率の高値、100μg/Lのばく露区で肝臓中 *ERβ* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、体長、体重、肥満度、脳体指数、肝体指数、血漿中テストステロン濃度、卵巣発達ステージにおける卵原細胞期の存在率、卵巣発達ステージにおける前卵黄形成期卵胞期の存在率、卵巣中 *CYP17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17β-HSD* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ERα* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。なお、F₀ 雌雄混合卵稚仔について試験(受精後5日)において、生存率、奇形率、体長、孵化率には影響は認められなかった。

また、受精後約100日目から21日間のF₀交配試験において、100μg/Lのばく露区で総産卵

数の低値が認められた。

また、上記 F₀ が産卵した F₁ 雌雄混合卵稚仔について試験(受精後 5 日)において、100µg/L のばく露区で総産卵数の低値が認められた。なお、F₀ 雌雄混合卵稚仔について試験(受精後 5 日)において、体重、孵化率、奇形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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Chen ら(2021)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 11、113、1,133µg/L(設定濃度)に 4 ヶ月齢以上から 30 日間ばく露した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、F₀ において、1,133µg/L のばく露区で総産卵数、雌生殖腺体指数の低値が認められた。なお、雄生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、上記 F₀ が産卵した F₁(継続ばく露と思われる)において、11µg/L 以上のばく露区で卵稚仔心拍数(48、96hpf)、卵稚仔累積奇形率(96hpf)の高値、113µg/L 以上のばく露区で卵稚仔累積死亡率(96hpf)の高値、1,133µg/L 以上のばく露区で卵稚仔孵化率(48hpf)の高値が認められた。なお、卵稚仔自発運動量(24hpf)、卵稚仔体長(96hpf)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：抗エストロゲン様作用

- Bhatia ら(2014)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich) 125、250、500、1,000µg/L(設定濃度)に 7 日間ばく露した成熟雄マレーリバーレインボーフィッシュ(*Melanotaenia fluviatilis*)への影響が検討されている。その結果として、125µg/L 以上のばく露区で精巢中精子細胞サイズ、精巢中 A 型精母細胞サイズの低値、肝臓中 *ERα* mRNA 相対発現量の高値、125、250、1,000µg/L のばく露区で精巢中 B 型精母細胞サイズの低値、125、250、500µg/L のばく露区で精巢中精原細胞サイズの低値、125、1,000µg/L のばく露区で肝臓中 *ERβ* mRNA 相対発現量の高値、125µg/L のばく露区で肝臓中 *VTG* mRNA 相対発現量の高値、250µg/L 以上のばく露区で生殖細胞における精原細胞の存在率の高値、250µg/L のばく露区で生殖細胞における精子の存在率の高値、500µg/L 以上のばく露区で生殖細胞における精母細胞の存在率の低値、血清中ビテログニン濃度、肝臓中 *ARβ* mRNA 相対発現量の高値が認められた。1,000µg/L のばく露区で脳中アロマターゼ比活性、肝臓中 *ARα* mRNA 相対発現量、肝臓中 *Chg-L* (choriogenin L) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、体長、生殖腺体指数、生殖細胞における精子細胞の存在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：エストロゲン様作用

- Bhatia ら(2013)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich) 125、250、500、1,000µg/L(設定濃度)に 7 日間ばく露した成熟雌マレーリバーレインボーフィッシュ(*Melanotaenia fluviatilis*)への影響が検討されている。その結果として、125、500、1,000µg/L のばく露区で卵膜厚(卵黄形成期後期)の低値、250µg/L 以上のばく露区で卵胞サイズ(核周辺期)の高値、500µg/L 以上のばく露区で卵胞サイズ(胞状期)、血漿中ビテログニン濃度の低値、1,000µg/L のばく露区で卵胞サイズ(卵黄形成期前期)の低値が認められた。なお、死亡率、生殖腺体指数、肝臓体指数、肥満度、卵母細胞発達ステージ、卵胞サイズ(卵黄形成期後期、産卵期)、顆粒細胞高さ(卵黄形成期後期)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：エストロゲン産生抑制作用

- Chen ら(2020)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 11、113、1,133µg/L(設定濃度)に 4 ヶ月齢から 30 日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、1,133µg/L のばく露区で精巢発達ステージにおける精子期の存在率の低値、精巢発達ステージにおける精母細胞期の存在率、血漿中テストステロン濃度、血漿中テストステロン/エストラジオール濃度比の高値が認められた。なお、肥満度、生殖腺体指数、血

漿中エストラジオール濃度、精巣発達ステージにおける精原細胞期の存在率には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 1,133 μ g/L(設定濃度)に4ヶ月齢から30日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(生殖関連遺伝子の精巣中 mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、*ptger1a*、*mntn1ba*、*epha2a*、*rdh10b*、*nr1d2a*、*ptger4c*、*epha2a* の低値、*cplx3a*、*celsr3*、*fgfr4* の高値が認められた。なお、*ephb6*、*adrb3a*、*slpr5b*、*xcr1a.1*、*fstb*、*fshr*、*ghsra*、*ahrla*、*cysltr1*、*erbb3b*、*lgals3bpb*、*nr5a5*、*crfb9*、*prelra*、*pparg*、*erbb3a*、*oxtr*、*grm8a*、*nr1h4*、*itgb6*、*crfb16*、*tmtops2a*、*itgb2*、*nr0b2a*、*adrb2b*、*ptger4b* 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

- Chen ら(2019)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 11、113、1,133 μ g/L(設定濃度)に30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、1,133 μ g/L のばく露区で血漿中エストラジオール濃度、生殖腺体指数、卵巣発達ステージにおける卵黄形成後期又は成熟卵母細胞の存在率、卵巣発達ステージにおける卵黄形成前期卵母細胞の存在率の低値、血漿中テストステロン/エストラジオール濃度比、卵巣発達ステージにおける皮質胞状(corticalalveolar)卵母細胞の存在率、卵巣発達ステージにおける一次卵母細胞の存在率の高値が認められた。なお、肥満度、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 1,133 μ g/L(設定濃度)に30日間ばく露した成熟雌ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(生殖関連遺伝子の精巣中 mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、*cyp7a1*、*sult2st3* の低値、*cyp19a1*、*hsd3b1*、*hsd11b2*、*comta*、*pik3cb*、*camk2d1* の高値が認められた。

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、性ホルモン合成系への影響

(2)生態影響（両生類）

- Shen ら(2011)によって、フタル酸ジブチル(東京化成工業、99%) 2,000、10,000、15,000 μ g/L(設定濃度)に stage 51 (受精後 14~16 日)から 21 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、2,000 μ g/L 以上のばく露区で頭部組織中 *TR β* mRNA 相対発現量の低値、2,000 μ g/L のばく露区で頭部組織中 *TSH α* mRNA 相対発現量、頭部組織中 *TSH β* mRNA 相対発現量の高値、10,000 μ g/L 以上のばく露区で到達発達 stage、頭部組織中 *RXR γ* mRNA 相対発現量の低値、15,000 μ g/L 以上のばく露区で全長、瞳孔間距離の低値が認められた。なお、体長/尾長比、頭部組織中 *TR β* mRNA のプロモーター領域のメチル化度には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジブチル(東京化成工業、99%) 2,000、10,000、15,000 μ g/L(設定濃度)に stage 51 (受精後 14~16 日)から stage 57 までばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、2,000 μ g/L 以上のばく露区で頭部組織中 *TR β* mRNA 相対発現量の低値、2,000 μ g/L のばく露区で頭部組織中 *TSH α* mRNA 相対発現量の高値、10,000 μ g/L 以上のばく露区で頭部組織中 *RXR γ* mRNA 相対発現量、頭部組織中 *TSH β* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺様ホルモン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

(3) 生殖影響

- Kuhl ら(2007)によって、フタル酸ジブチル(Aldrich) 100、500mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したSDラットへの影響(妊娠 19 日目に相当する投与 24 時間後に開腹し雄胎仔の両精巣について試験)が検討されている。その結果として、100mg/kg 以上のばく露群で精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 *SR-B1* (scavenger receptor B-1) mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp11a1* mRNA 相対発現量、精巣中 *Cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *cebpb* (CCAAT/enhancer binding protein β)蛋白質相対発現量、精巣中 *GATA4* (GATA Binding Protein 4)蛋白質相対発現量の低値が認められた。なお、精巣中 *SF-1* (steroidogenic factor-1)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：アンドロゲン産生抑制作用

- Liu ら(2005)によって、フタル酸ジブチル(Aldrich) 500mg/kg/day を妊娠 12 日目から妊娠 19 日目まで経口投与したSDラットへの影響(雄胎仔)が検討されている。その結果として、肛門生殖突起間距離、*Lhcgr* (Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor)、*Ldlr* (low-density lipoprotein receptor)、*Svs5* (Seminal vesicle secretion 5)、*Insig-1* (Insulin-induced gene 1 = CL-6)、*Dax-1* (Nuclear receptor 0B1)、*Egr1* (Early growth response 1)、*Tcf1* (Transcription factor 1)、*Cebpb* (CCAAT/enhancer-binding protein, beta)等精巣中 mRNA 相対発現量の低値、*Grb14* (Growth factor receptor-bound protein 14)等精巣中 mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*Hsd17b7* (Hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 7)、*rel* (Epididymal secretory protein 1)、*Prkcbp1* (Protein kinase C-binding protein = Fez-1)、*Tes* (Testis derived transcript = testin)、*Ddc* (Dopa decarboxylase)、*Nr4a1* (Nuclear receptor 4A1)、*Nfil3* (Nuclear factor interleukin 3)等精巣中 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：アンドロゲン産生抑制作用

- Spade ら(2018)によって、フタル酸ジブチル(US National Toxicology Program から譲渡、100%) 750mg/kg/day を妊娠 17 日目から妊娠 21 日目まで経口投与したSDラットへの影響(最終投与 1 時間後に開腹し雄胎仔について試験)が検討されている。その結果として、精巣組織によるテストステロン産生能の低値、多核生殖細胞数(精巣画像面積当)、多核生殖細胞数(精細管画像面積当)、多核生殖細胞数(精細管当)、多核生殖細胞を有する精細管率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、同腹胎仔数、精巣中精細管占有率(画像面積比)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：精巣におけるテストステロン産生抑制作用

(4) エストロゲン作用

- Hong ら(2005)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich、99%) 1、10、100 μ M(=278、2,780、27,800 μ g/L)の濃度に 6 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。その結果として、100 μ M(=27,800 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導は認められた。
- Harris ら(1997)によって、フタル酸ジブチル(BP Chemical、>99.7%) (=139~278,000 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 200 μ M(=55,700 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、フタル酸ジブチル(Greyhound Chemservice、97-99%) 0.1、1、10 μ M(=27.8、278、2,780 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。その結果として、 $10\mu\text{M}(=2,780\mu\text{g/L})$ の濃度で細胞増殖誘導が認められた。

また、フタル酸ジブチル(Greyhound Chemservice、97-99%) $10\mu\text{M}(=2,780\mu\text{g/L})$ 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。その結果として、 $10\mu\text{M}(=2,780\mu\text{g/L})$ の濃度で細胞増殖誘導が認められた。

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

(5) 抗アンドロゲン作用

- Christen ら(2010)によって、フタル酸ジブチル(Sigma-Aldrich) $0.5\sim 1,000\mu\text{M}(=111\sim 278,000\mu\text{g/L})$ 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、 IC_{50} 値 $74\mu\text{M}(=20,600\mu\text{g/L})$ 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) 甲状腺ホルモン作用

- Shen ら(2011)によって、フタル酸ジブチル(東京化成工業、99%) $0.001, 0.01, 0.1, 1, 10\mu\text{M}(=0.278, 2.78, 27.8, 278, 2,780\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したミドリザル腎線維芽細胞(CV-1)(ヒト甲状腺ホルモン受容体 β リガンド結合ドメイン及びコリプレッサー SMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)C 末ドメインを発現)によるレポータージーンアッセイ(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、 $0.01\mu\text{M}(=2.78\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

なお、この影響は、トリヨードサイロニン 1nM 共存下では抑制作用された。

(7) 疫学的調査

- Morgenstern ら(2017)によって、米国 New York 市にて、フタル酸ジブチルについて、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ブチル幾何平均濃度 41.9 (95%信頼区間 $35.8, 48.9\text{ng/mL}$)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血清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。

また、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ブチル幾何平均濃度 37.8 (95%信頼区間 $32.2, 44.5\text{ng/mL}$)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：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

● Pant ら(2014)によって、インド New Delhi 市にて、フタル酸ジブチルについて、Andrology Laboratory of the Reproductive Biology Department, All India Institute of Medical Sciences (AIMS)にて不妊検査を受診した男性 60 名(平均年齢 31.81 ± 5.27 歳)を対象に、農鉛、カドミウム、フタル酸エステル類ばく露と血清中ホルモン濃度及び精子質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、一変量逐次(univariate and stepwise)重回帰分析において、精液中フタル酸ジブチル平均濃度($0.97 \pm 0.55 \mu\text{g/mL}$)と血清中テストステロン濃度とに負の相関性が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、運動精子率、精子濃度、正常形状精子率、精子尾部長、精子尾部中 DNA 濃度、精子尾部移動性とに相関性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、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、精液中フタル酸エステル類の濃度測定において、測定結果にコンタミネーションの影響の懸念がある点に注意を要すると判断された。

参考文献

- Aoki KA, Harris CA, Katsiadaki I and Sumpter JP (2011) Evidence suggesting that di-*n*-butyl phthalate has antiandrogenic effects in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30 (6), 1338-1345.
- Bhatia H, Kumar A, Chapman JC and McLaughlin MJ (2015) Long-term exposures to di-*n*-butyl phthalate inhibit body growth and impair gonad development in juvenile Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*). *Journal of Applied Toxicology*, 35, 806-816.
- Bhatia H, Kumar A, Du J, Chapman J and McLaughlin MJ (2013) Di-*n*-butyl phthalate causes antiestrogenic effects in female Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (10), 2335-2344.
- Bhatia H, Kumar A, Ogino Y, Gregg A, Chapman J, McLaughlin MJ and Iguchi T (2014) Di-*n*-butyl phthalate causes estrogenic effects in adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*). *Aquatic Toxicology*, 149, 103-115.
- 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.
- Chen H, Chen K, Qiu X, Xu H, Mao G, Zhao T, Feng W, Okeke ES, Wu X and Yang L (2020) The reproductive toxicity and potential mechanisms of combined exposure to dibutyl phthalate and diisobutyl phthalate in male zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 258, 127238.
- Chen H, Feng W, Chen K, Qiu X, Xu H, Mao G, Zhao T, Ding Y and Wu X (2019) Transcriptomic analysis reveals potential mechanisms of toxicity in a combined exposure to dibutyl phthalate and diisobutyl phthalate in zebrafish (*Danio rerio*) ovary. *Aquatic Toxicology*, 216, 105290.
- Chen H, Feng W, Chen K, Qiu X, Xu H, Mao G, Zhao T, Wu X and Yang L (2021) Transcriptomic responses predict the toxic effect of parental co-exposure to dibutyl phthalate and diisobutyl phthalate on the early development of zebrafish offspring. *Aquatic Toxicology*, 235, 105838.
- Chen P, Li S, Liu L and Xu N (2015) Long-term effects of binary mixtures of 17 α -ethinyl estradiol and dibutyl phthalate in a partial life-cycle test with zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34 (3), 518-526.
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml 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.
- Culp SJ, Blankenship LR, Kusewitt DF, Doerge DR, Mulligan LT and Beland FA (1999) Toxicity and metabolism of malachite green and leucomalachite green during short-term feeding to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Chemico-Biological Interactions*, 122 (3), 153-170.
- Culp SJ, Mellick PW, Trotter RW, Greenlees KJ, Kodell RL and Beland FA (2006) Carcinogenicity of malachite green chloride and leucomalachite green in B6C3F1 mice and F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 44 (8), 1204-1212.
- Doerge DR, Chang HC, Divi RL and Churchwell MI (1998) Mechanism for inhibition of thyroid peroxidase by leucomalachite green. *Chemical Research in Toxicology*, 11 (9), 1098-1104.
- Dong X, Qiu X, Meng S, Xu H, Wu X and Yang M (2018) Proteomic profile and toxicity pathway analysis in zebrafish embryos exposed to bisphenol A and di-*n*-butyl phthalate at environmentally relevant levels. *Chemosphere*, 193, 313-320.
- 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. *J Reprod Dev*,

- Hu J, Jiang K, Tang X, Liu H, Zhang H, Yang X, Nie X and Luo H (2020) Chronic exposure to di-*n*-butyl phthalate causes reproductive toxicity in zebrafish. *Journal of Applied Toxicology*, 40 (12), 1694-1703.
- 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.
- 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 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.
- 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.
- Nozaka T, Abe T, Matsuura T, Sakamoto T, Nakano N, Maeda M and Kobayashi K (2004) Development of vitellogenin assay for endocrine disrupters using medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Sciences*, 11 (2), 99-121.
- Ortiz-Zarragoitia M and Cajaraville MP (2005) Effects of selected xenoestrogens on liver peroxisomes, vitellogenin levels and spermatogenic cell proliferation in male zebrafish. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 141 (2), 133-144.
- Ortiz-Zarragoitia M, Trant JM and Cajaraville MP (2006) Effects of dibutylphthalate and ethynylestradiol on liver peroxisomes, reproduction, and development of zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (9), 2394-2404.
- 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.
- Shen O, Wu W, Du G, Liu R, Yu L, Sun H, Han X, Jiang Y, Shi W, Hu W, Song L, Xia Y, Wang S and Wang X (2011) Thyroid disruption by Di-*n*-butyl phthalate (DBP) and mono-*n*-butyl phthalate (MBP) in *Xenopus laevis*. *PloS One*, 6 (4), e19159.
- Spade DJ, Bai CY, Lambricht 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.
- Wan H, Weng S, Liang L, Lu Q and He J (2011) Evaluation of the developmental toxicity of leucomalachite green administered orally to rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (12), 3031-3037.
- Wei J, Shen Q, Ban Y, Wang Y, Shen C, Wang T, Zhao W and Xie X (2018) Characterization of acute and chronic toxicity of DBP to *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 101 (2), 214-221.
- Xu N, Chen P, Liu L, Zeng Y, Zhou H and Li S (2014) Effects of combined exposure to 17 α -ethynylestradiol and dibutyl phthalate on the growth and reproduction of adult male zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 107, 61-70.
- Xu Y and Gye MC (2018) Developmental toxicity of dibutyl phthalate and citrate ester plasticizers in *Xenopus laevis* embryos. *Chemosphere*, 204, 523-534.

(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)