

フタル酸ジシクロヘキシル (CAS no. 84-61-7)

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

フタル酸ジシクロ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、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—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、抗エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、抗副腎皮質ホルモン(抗グルココルチコイド)作用、ステロイドデヒドロゲナーゼ阻害作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Aydoğan Ahabab と Barlas (2015)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠19日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠20日目)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で同腹吸収胚数及び率、肛門生殖突起間距離(絶対値及び体重補正值)、精巣中ライディッヒ細胞クラスター数(画像面積当)、血漿中卵胞刺激ホルモン/インヒビン B 濃度比、精巣中 3β-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(面積染色面積比)、精巣中アンドロゲン受容体蛋白質相対発現量(面積染色面積比)、血漿中ミュー管抑制因子濃度の低値、精巣における病変(病理組織学的検査での特に精細管中精細胞の減少や消失等)発生率、ライディッヒ細胞クラスターサイズ、血漿中インヒビン B 濃度の高値、20、100mg/kg/day のばく露群で体重、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、体長、同腹生存仔数、精巣中ライディッヒ細胞数(画像面積当)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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、用量依存性に乏しい点、測定値の有意差検定を含め記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

- Aydoğan Ahabab と Barlas (2013)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠6日目から妊娠19日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(20日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、20、500mg/kg/day のばく露群で両精巣絶対重量、血清中インヒビン B 濃度の低値、血清中ミュー管抑制因子濃度の高値、20mg/kg/day のばく露群で体重、両精巣上体絶対重量の低値、100mg/kg/day のばく露群で両精巣相対重量、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、両精巣上体相対重量、前立腺+精囊絶対及び相対重量、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、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、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠6日目から妊

娠 19 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(32 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、20、500mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、20、100mg/kg/day のばく露群で血清中ミューラー管抑制因子濃度の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で両精巣相対重量の低値、500mg/kg/day のばく露群で両精巣絶対重量の低値、前立腺相対重量の高値が認められた。なお、体重、両精巣上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、前立腺絶対重量、血清中インヒビン B 濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、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、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(90 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で精細管直径の低値、形態異常精子率の高値、20、100mg/kg/day のばく露群で精細管内腔径、精巣上体管直径、精巣上体管内腔径の低値、20mg/kg/day のばく露群で精細管上肥厚、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、前立腺相対重量の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中インヒビン B 濃度の低値、500mg/kg/day のばく露群で両精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量の高値が認められた。なお、体重、両精巣絶対及び相対重量、両精巣上体相対重量、精囊絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中ミューラー管抑制因子濃度、精巣上体頭中精子数、精巣上体管上皮厚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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、用量依存性に乏しい点に注意を要すると判断された。

(2) 甲状腺影響

- Barlas ら(2020)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(20 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄において、20mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺相対重量の低値、20mg/kg/day のばく露群で体重の低値(100mg/kg/day 群では高値)、膵臓相対重量の高値、20、500mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の高値、20mg/kg/day のばく露群で血清中サイロキシン濃度の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、100mg/kg/day のばく露群で膵臓絶対重量の高値が認められた。なお、下垂体絶対及び相対重量、甲状腺絶対重量、副腎絶対及び相対重量には影響は認められなかった。雌において、20mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺絶対重量、膵臓絶対重量の低値、20mg/kg/day のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、膵臓絶対重量の高値が認められた。なお、体重、甲状腺相対重量、副腎絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Aldrich、99%) 20、100、500mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(32 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄において、20mg/kg/day 以上のばく露群で膵臓相対重量の高値が認められた。なお、体重、膵臓絶対重量、甲状腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。雌において、20mg/kg/day 以上のばく露群で膵臓相対重量の高値、500mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。なお、膵臓絶対重量、甲状腺絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨ

ードサイロニン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：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、用量依存性に乏しい点、測定値の有意差検定を含め記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

(3) エストロゲン作用

- Hong ら(2005)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich) 1、10、100 μ M(=330、3,300、33,000 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、10 μ M(=3,300 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

(4) 抗エストロゲン作用

- Okazaki ら(2017)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich、99%) 0.000025、0.0025、0.025、2.5、5、10、15、20、25 μ M(=0.00826、0.826、8.26、826、1,650、3,300、4,960、6,610、8,260 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒトエストロゲン受容体 α 及び β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 4.48 μ M(=1,480 μ 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。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich、99%) 0.000025、0.0025、0.025、2.5、5、10、15、20、25 μ M(=0.00826、0.826、8.26、826、1,650、3,300、4,960、6,610、8,260 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値約 5 μ M(=1,650 μ 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。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich、99%) 0.000025、0.0025、0.025、2.5、5、10、15、20、25 μ M(=0.00826、0.826、8.26、826、1,650、3,300、4,960、6,610、8,260 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(ジアリルプロピオニトリル 10nM 又は 17 β -エストラジオール 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 5.17 μ M(=1,710 μ g/L)又は 11.2 μ M(=3,700 μ 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。

(5) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Nakai ら(1999)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(和光純薬) 0.0001、0.01、0.1、1、10、100、1,000 μ M、(=0.033、3.3、33、330、3,300、33,000、330,000 μ g/L)の濃度で、遺伝子組み換えヒトエストロゲン受容体 α による標識 17 β -エストラジオール 0.5nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 1.0 μ M(=330 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

(6) 抗甲状腺ホルモン作用

- Sugiyama ら(2005)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(和光純薬、99%) 0.8、4、20 μ M(=264、1,320、6,600 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(トリヨードサイロニン 2 nM 共存下)したアフリカツ

メガエル細胞 XL58 (アフリカツメガエル甲状腺ホルモン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、20 μ M(=6,600 μ 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。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(和光純薬、99%) 2、20 μ M(=660、6,600 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(トリヨードサイロニン 2 nM 共存下)したアフリカツメガエル細胞 XL58 (アフリカツメガエル甲状腺ホルモン受容体を発現)への影響が検討されている。その結果として、20 μ M(=6,600 μ g/L)の濃度で *TR β* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

(7) 抗副腎皮質ホルモン(抗グルココルチコイド)作用

- Leng ら(2021)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Aladdin Biotech) 10 μ M(=3,300 μ g/L)までの濃度に24時間ばく露(デキサメタゾン 1.39 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HeLa(ヒトグルココルチコイド受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(グルココルチコイド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(=3,300 μ g/L)の濃度区でルシフェラーゼ相対発現量の低値が認められた。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Aladdin Biotech) 10 μ M(=3,300 μ g/L)までの濃度に24時間ばく露(デキサメタゾン 1 μ M 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2 への影響(グルココルチコイド応答遺伝子)が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=33 μ g/L)以上の濃度区で *G6Pase* mRNA 相対発現量の低値、0.1、1 μ M(=33、330 μ g/L)の濃度区で *PEPCK* mRNA 相対発現量の低値、10 μ M(=3,300 μ g/L)の濃度区で *FAS* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Aladdin Biotech) 10 μ M(=3,300 μ g/L)までの濃度に24時間ばく露(デキサメタゾン 1 μ M 共存下)したヒト肺胞基底上皮腺がん細胞 A549 への影響(グルココルチコイド応答遺伝子)が検討されている。その結果として、0.1、10 μ M(=33、3,300 μ g/L)の濃度区で *MKP-1* mRNA 相対発現量の低値、10 μ M(=3,300 μ g/L)の濃度区で *GILZ* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

(8) ステロイドデヒドロゲナーゼ阻害作用

- Ohshima ら(2005)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(関東化学) 0.5、5、50 μ M(=165、1,650、16,500 μ g/L)の濃度でヒト腎臓ミクロソーム蛋白質への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 46.5 μ M(=15,400 μ g/L)の濃度で 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 比活性の低値が認められた。なお、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 比活性には影響は認められなかった。
- Zhao ら(2010)によって、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich) 1,000 μ M(=330,000 μ g/L)の濃度でヒト腎臓ミクロソーム蛋白質への影響が検討されている。その結果として、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 比活性の低値が認められた。

また、フタル酸ジシクロヘキシル(Sigma-Aldrich) 1,000 μ M(=330,000 μ g/L)の濃度でラット腎臓ミクロソーム蛋白質への影響が検討されている。その結果として、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 比活性の低値が認められた。

参考文献

- Aydoğan Ahabab M and Barlas N (2013) Developmental effects of prenatal di-*n*-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate exposure on reproductive tract of male rats: Postnatal outcomes. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 123-136.
- Aydoğan Ahabab M and Barlas N (2015) Influence of *in utero* di-*n*-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate on fetal testicular development in rats. *Toxicology Letters*, 233 (2), 125-137.
- Barlas N, Göktekin E and Karabulut G (2020) Influence of in utero di-*n*-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the endocrine glands and T3, T4, and TSH hormone levels of male and female rats: Postnatal outcomes. *Toxicology and Industrial Health*, 36 (6), 399-416.
- 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.
- Lake BG, Foster JR, Collins MA, Stubberfield CR, Gangolli SD and Srivastava SP (1982) Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 51 (3), 217-226.
- Leng Y, Sun Y, Huang W, Lv C, Cui J, Li T and Wang Y (2021) Identification of dicyclohexyl phthalate as a glucocorticoid receptor antagonist by molecular docking and multiple *in vitro* methods. *Molecular Biology Reports*, 48 (4), 3145-3154.
- Li X, Chen X, Hu G, Li L, Su H, Wang Y, Chen D, Zhu Q, Li C, Li J, Wang M, Lian Q and Ge RS (2016) Effects of *in utero* exposure to dicyclohexyl phthalate on rat fetal *Leydig* cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13 (3).
- Nakagomi M, Suzuki E, Usumi K, Saitoh Y, Yoshimura S, Nagao T and Ono H (2001) Effects of endocrine disrupting chemicals on the microtubule network in Chinese hamster V79 cells in culture and in Sertoli cells in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21 (6), 453-462.
- Nakai M, Tabira Y, Asai D, Yakabe Y, Shimyozu T, Noguchi M, Takatsuki M and Shimohigashi Y (1999) Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 254 (2), 311-314.
- Ohshima M, Ohno S and Nakajin S (2005) Inhibitory effects of some possible endocrine-disrupting chemicals on the isozymes of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and expression of their mRNA in gonads and adrenal glands. *Environmental Sciences*, 12 (4), 219-230.
- Okazaki H, Takeda S, Matsuo S, Matsumoto M, Furuta E, Kohro-Ikeda E and Aramaki H (2017) Inhibitory modulation of human estrogen receptor α and β activities by dicyclohexyl phthalate in human breast cancer cell lines. *Journal of Toxicological Sciences*, 42 (4), 417-425.
- Sugiyama S, Shimada N, Miyoshi H and Yamauchi K (2005) Detection of thyroid system-disrupting chemicals using *in vitro* and *in vivo* screening assays in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*, 88 (2), 367-374.
- Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S and Ge RS (2010) Structure-dependent inhibition of human and rat 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates. *Chemico-Biological Interactions*, 183 (1), 79-84.