

Dalgaard M, Ostergaard G, Lam HR, Hansen EV, Ladefoged O (2000) Toxicity study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in combination with acetone in rats. *Pharmacol. Toxicol.*, **86**, 92-100.

Fukuwatari T, Suzuki Y, Sugimoto E, Shibata K. (2002) Elucidation of the toxic mechanism of the plasticizers, phthalic acid esters, putative endocrine disrupters: effects of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate on the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 705-710.

Howarth JA, Price SC, Dobrota M, Kentish PA, Hinton RH (2001) Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination. *Toxicol. Lett.*, **121**, 35-43.

IARC (2000) Di(2-ethylhexyl) phthalate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.*, **77**, 41-148.

Kertai E, Hollosi G, Kovacs J, Varga V (2000) Effect of glycerol-induced acute renal failure and di-2-ethylhexyl phthalate on the enzymes involved in biotransformation of xenobiotics. *Acta Physiol. Hung.*, **87**, 253-265.

Lovekamp TN & Davis BJ (2001) Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **172**, 217-224.

Mortensen A, Bertram M, Aarup V, Sorensen IK (2002) Assessment of carcinogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in a short-term assay

using Xpa(-/-) and Xpa(-/-)/p53(+/-) mice. *Toxicol. Pathol.*, **30**, 188-199.

Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. (2001) Health risks posed by use of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. *Am. J. Ind. Med.*, **39**, 100-111.

斎藤義明、白見憲司、渡辺千朗、永田伴子、大澤徳子、吉村慎介、今井 清、加藤正信 (2002) Di(2-ethylhexyl) phthalate の胎生期曝露による雄性生殖器への影響. 秦野研究所年報, **25**, 26-30.

DBP

Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, Sar M (2001) Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Hum. Reprod. Update*, **7**, 231-235.

DINP

McKee RH, ElHawari M, Stoltz M, Pallas F, Lington AW (2002) Absorption, disposition and metabolism of di-isononyl phthalate (DINP) in F-344 rats. *J. Appl. Toxicol.*, **22**, 293-302.

BBP

Long G, Meek ME (2001) Butylbenzylphthalate: hazard characterization and exposure-response analysis. *Environ. Sci. Health C-Envir.*, **19**, 105-123.

DEP

Api AM (2001) Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.*, **39**, 97-108.

DHP (dihexyl phthalate)

Howarth JA, Price SC, Dobrota M, Kentish PA,

Hinton RH (2001) Effects on male rats of di-(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination., *Toxicol. Lett.*, **121**, 35-43.

Adipates

Takahashi T, Tanaka A, Yamaha T (1981) Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in rats. *Toxicology*, **22**, 223-233.

Kluwe WM, Huff JE, Matthews HB, Irwin R, Haseman JK (1985) Comparative chronic toxicities and carcinogenic potentials of 2-ethylhexyl-containing compounds in rats and mice. *Carcinogenesis*, **6**, 1577-1583.

Bergman K, Albanus LSO (1987) Di-(2-ethylhexyl)adipate: absorption, autoradiographic distribution and elimination in mice and rats. *Food Chem. Toxicol.*, **25**, 309-316.

Loftus NJ, Laird WJ, Steel GT, Wilks MF, Woollen BH (1993) Metabolism and pharmacokinetics of deuterium-labelled di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in humans. *Food Chem. Toxicol.*, **31**, 609-614.

BUA (1996) Di-(2-ethylhexyl)adipate (BUA Report 196 by the GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA)), Stuttgart, S. Hirzel.

D. 考察

フタル酸エステル生殖系への毒性発現は、主に親動物を介した影響として抗アンドロゲン作用、卵巣への影響としてエストラジオール合成抑制作用、出生 4-6 週後の精巣への影

響としてセルトリ細胞の機能障害である。前二者は両作用とも PPAR α を介した作用のようで、実際クロフィブレート系ペルオキシ増殖剤によっても同作用が発現すると共に、PPAR α ノックアウト動物では作用が発現しないようである。このことは、げっ歯類以外の動物ではこうした影響は発現しないであろうことを示唆している。

一方、精巣への作用は PPAR α ではなく、PPAR γ との説があるが、その証明はなされていない。しかし、すでに報告されているカニクイザル及びマーモセットを用いた試験では離乳直後からの投与で精巣毒性は発現しておらず、今回のマーモセットを用いた再試験においても、全く精巣毒性は発現していない。この原因として、体内動態の違いも指摘されているが、モノ体のセルトリ細胞に対する直接作用が霊長類では実験されておらず、そうしたデータが得られれば、ヒトへの外挿を考える上で有益な資料となる。

また、催奇形性もフタル酸エステルの特徴的作用であるが、これに関しては、PPAR α ノックアウト動物を用いた試験が行われておらず、実験の実施が待たれる。

アジピン酸エステルについては、軽微な生殖毒性は認められているものの、フタル酸エステルに比べるとかなり弱く、肝腫瘍をマーカーとした場合でもラットでは腫瘍発現が見られない。

最後に、フタル酸エステルの発生神経毒性に関する研究はまだ途についたばかりであり、明確な結果は得られていない。今後の研究の進展が待たれるところである。

E. 結論

フタル酸エステルについては主に DEHP 及び DBP の研究で次の毒性発現機構を支持する結果が得られている。①妊娠中の曝露による次世代雄生殖器への影響はテストステロンの合成低

下による。②若齢げっ歯類の雄ではセルトリ細胞への作用の結果、生殖細胞のアポトーシスが起こる。なお、マーモセットでは DEHP による精巣毒性の発現が見られないことも確認された。アジピン酸エステルに関しては、DEHA により引き起こされた着床前胚致死以外には明確な生殖毒性は報告されていない。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

小泉陸子、江馬 眞、広瀬雅雄、大野泰男、井上 達、長谷川隆一 (2002) DINP の無毒性量と耐容 1 日摂取量の算定. 日本食品化学学会誌, 9, 39-45.

2. 学会発表

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Shibutani, M., Uneyama, C.	Methacarn a fixation tool for multipurpose genetic analysis from paraffin-embedded tissues.	M. Conn	Methods in Enzymology Vol. 356	Academic Press	New York	2002	114-125
Shibutani, M., Uneyama, C., Masutomi, N., Takagi, H., Hirose, M.	Application of methacarn fixation for genetic analysis in microdissected paraffin-embedded tissue specimens.	Inoue, T., Pennie, W. D.	Toxicogenomics	Springer	Berlin	2002	100-106
Shibutani, M., Uneyama, C.	Methacarn fixation for genomic DNA analysis in microdissected cells.	Murray, G. I., Curran, S.	Methods in Molecular Biology	Humana Press	Totowa	(in press)	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Uneyama, C., Shibutani, M., et al.	Methacarn fixation for genomic DNA analysis in microdissected paraffin-embedded tissue specimens.	J. Histochem. Cytochem.	50	1237-1245	2002
Hirose, M., Nishikawa, A., Shibutani, M., Imai, T., Shirai, T.	Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats.	Environ. Mol. Mutagen.	39	271-278	2002
Niho, N., Shibutani, M., et al.	Dose- and time- response studies of sodium <i>o</i> -phenylphenate urinary bladder carcinogenicity in rats.	Food Chem. Toxicol.	40	715-722	2002
Shibutani, M., Takahashi, N., et al.	Molecular profiling of genes up-regulated during promotion by phenobarbital-treatment in a medium-term rat liver bioassay.	Carcinogenesis	23	1047-1055	2002
Arai, K., Shibutani, M., Matsuda, H.	Distribution of the class II beta-tubulin in developmental and adult rat tissues.	Cell Motil. Cytoskeleton	52	174-182	2002
Masutomi, N., Shibutani, M., et al.	Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life.	Toxicology			(in press)
Yonehara, K., Suzuki, M., Nishihara, M.	Sex-related differences in gene expression in neonatal rat hypothalamus assessed by cDNA microarray analysis.	Endocrine J.	49	131-137	2002
Yonehara, K., Suzuki, M., Yamanouchi, K., Nishihara, M.	Androgen induces p130 mRNA expression in the neonatal rat hypothalamus.	Neurosci. Lett.	334	107-110	2002

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Futakuchi, M., Shirai, T., et al.	Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine-induced colon carcinogenesis by 1-O-hexyl-2,3,5-trimethylhydroquinone after initiation with 1,2-dimethylhydrazine in F344 rats.	Carcinogenesis	23	283-287	2002
Asamoto, M., Hokaiwado, N., Cho, Y.-M., Shirai, T.	Effects of genetic background on prostate and taste bud carcinogenesis due to SV40 T antigen expression under probasin gene promoter control.	Carcinogenesis	23	463-467	2002
Futakuchi, M., Cheng, J. L., Hirose, M., Kimoto, N., Cho, Y.-M., Shirai, T., et al.	Inhibition of conjugated fatty acids derived from safflower or perilla oil of induction and development of mammary tumors in rats induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP).	Cancer Lett.	178	131-139	2002
Takahashi, S., Inaguma, S., Cho, Y.-M., Shirai, T., et al.	Lack of mutation induction with exposure to 15 GHz electromagnetic near fields used for cellular phones in brains of big blue mice.	Cancer Res.	62	1956-1960	2002
Takahashi, S., Shirai, T., et al.	DNA methylation in the androgen receptor gene promoter region in rat prostate cancer.	The Prostates	52	82-88	2002
Asamoto, M., Shirai, T., et al.	A transgenic rat model of prostate carcinogenesis.	J. Toxicol. Pathol.	15	191-196	2002
Fukushima, S., Wanibuchi, H., Imaida, K., Shirai, T., et al.	Lack of a dose-response relationship for carcinogenicity in the rat liver with low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline or N-Nitrosodiethylamine.	Jpn. J. Cancer Res.	93	1076-1082	2002
Futakuchi, M., Ogawa, K., Shirai, T., et al.	Suppression of lung metastasis by aspirin but not indomethacin in an <i>in vivo</i> model of chemically induced hepatocellular carcinoma.	Jpn. J. Cancer Res.	93	1175-1181	2002
Shirai, T., Kato, K., Futakuchi, M., et al.	Organ differences in the enhancing potential of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine on carcinogenicity in the prostate, colon and pancreas.	Mutation Res.	506-507	129-136	2002
Suzuki, S., Takahashi, S., Asamoto, M., Shirai, T., et al.	Lack of modification of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)-induced hepatocarcinogenesis in rats by fenbendazole - a CYP1A2 inducer.	Cancer Lett.	185	39-45	2002
Cho, Y.-M., Hokaiwado, N., Shirai, T., et al.	Age dependent histopathological findings in the prostate of probasin/SV40 T antigen transgenic rats: Lack of influence of carcinogen or testosterone treatment.	Cancer Sci.	94	153-157	2003
Ito, A., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Shirai, T.	Regulation of cell proliferation by induction of p21/WAF1 in rat bladder carcinoma cells using the Cre-loxP system.	Cancer Sci.			(in press)
Takeshita, F., Ogawa, K., Asamoto, M., Shirai, T.	Mechanistic approach of contrasting modifying effects of caffeine on carcinogenesis in the rat colon and mammary gland induced with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine.	Cancer Lett.			(in press)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kano, K., Kurohmaru, M., Hayashi, Y., Taniguchi, K.	Smad2 and Smad3 accumulate in the nucleus of spermatocytes in the regressed testis of the Syrian hamster.	J. Reprod. Dev.	48	97-101	2002
Sakaue, M., Kurosawa, S., Kurohmaru, M., et al.	Administration of estradiol-3 benzoate down-regulates the expression of testicular steroidogenic enzyme genes for testosterone production in the adult rat.	J. Vet. Med. Sci.	64	107-113	2002
Awal, M.A., Kurohmaru, M., et al.	Effect of Bisphenol-A on the Sertoli cell culture from prepubertal male Wistar rats.	The Sciences	2	19-23	2002
Nakatani, T., Kim, H.-J., Kaburagi, Y., Yasuda, K., Ezaki, O.	A low fish oil feeding inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high fish oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: Its relationship to anti-obesity effect.	J. Lipid. Res.			(in press)
Ikeda, S., Miyazaki, H., Ezaki, O., et al.	Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	296	395-400	2002
Terada, S., Takizawa, M., Ezaki, O., et al.	Eicosapentaenoic acid inhibits CSF-induced human monocyte survival and maturation into macrophage through the stimulation of H ₂ O ₂ production.	J. Leukoc. Biol.	71	981-986	2002
Takahashi, M., Ezaki, O., et al.	Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPAR α activation and ROS production.	Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.	282	G338-G348	2002
Nakatani, T., Takahashi, M., Miura, S., Ezaki, O., et al.	Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor- α activator-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes.	J. Biol. Chem.	277	9562-9569	2002
小泉睦子, 江馬 眞, 広瀬雅雄, 大野泰男, 井上 達, 長谷川隆一	DINPの無毒性量と耐容1日摂取量の算定.	日本食品化学学会誌,	9	39-45	2002