

び精巣下降不全、第 43 回日本先天異常学会

江馬 眞、原園 景、広瀬明彦、鎌田栄一
(2003) ジブチルスズによるラットにおける
着床阻害に対するプロゲステロンの効果、第
30 回日本トキシコロジー学会

原園 景、江馬 (2003) ラット妊娠初期に
投与した塩化トリブチルスズの着床阻害作用、
第 30 回日本トキシコロジー学会

Takagi A., Hirose A, Hirabayashi Y, Kaneko T,
Ema M, Kannno J. (2003) Assessment of the cleft
palate induction by seven PCDD/F congeners in
the mouse fetus. 23rd International Symposium on
Halogenated Environmental Organic Pollutants
and POPs (DIOXIN 2003).

Sekizawa J, Miyairi S, Ema M. (2003) Possible
modification of dioxin risk in the presence of
endogenous ligands for arylhydrocarbonyl
receptor. 23rd International Symposium on
Halogenated Environmental Organic Pollutants
and POPs (DIOXIN 2003).

渋谷班分担研究課題：文献調査による健康影響評価研究

国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究所 協力研究者 江馬 眞 眞理子
 松本 眞

- ①2000年から現在(2004年2月)までphtalate, adipateをキーワードとしてMedlineで検索。
- ②過去の主要著者(フタル酸関係)について、Medlineで上記期間の追加検索。
- ③検索された文献から毒性に関わる文献を抽出し、2003年3月の班会議で報告されなかつた文献についてのみ下記した。

[Phthalate] (PMID:index for Medline)

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
ヒト	<u>Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R.</u>	Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology. 2003 May;14(3):269-77. PMID: 12859026					MEP, MMP, MEHP, MBuP, MBZP, MOP, MINP, MCHP	低受胎性のカップルの男性168人の尿中フタル酸代謝物8種の量を測定し、精子の濃度、動き、形態との関係を調べた結果、モノーブチルフタレート(MBuP)量と精子の運動、モノーベンジルフタレート(MBZP)量と精子の濃度に関係があることが分かった。
ヒト	<u>Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R.</u>	The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. Environ Health Perspect. 2003 Jul;111(9):1164-9. PMID: 12842768					MEP, MMP, MEHP, MBuP, MBZP, MOP, MINP, MCHP	168名の男性の精液と尿を採取し、尿中8種のフタル酸モノエステルシベルと精子のDNAダメージの関係をコメットアッセイで調べた結果、尿中モノエチルフタレート(MEP)と精子のDNAのダメージの間に関係があることが分かった。MBuP, MBZP, MethylP, MEHPとは有意な相関関係はなかった。
ヒト	<u>Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris J, Ruggieri F, Mazzeo P.</u>	In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environ Health Perspect. 2003 Nov;111(14):1783-5. PMID: 14594632	DEHP				MEHP	新生児84人の臍帯血中DEHPおよびMEHPを測定した結果、MEHP陽性の新生児の在胎期間はMEHP陰性の新生児より短かった(陽性: 38.16 +/- 2.34 週、陰性: 39.35 +/- 1.35 週)。
ヒト	<u>Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris J, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F.</u>	High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. Hum Reprod. 2003 Jul;18(7):1512-5. PMID: 12832380	DEHP				MEHP	子宮内膜症の女性と、コントロール群の女性の血中DEHPとMEHP濃度を測定した結果、DEHPの濃度は子宮内膜症の女性で高い値であった。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
雄児 精巢	<u>Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM</u>	Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. Reproductive Toxicology 2004 Jan-Feb;18(1):53-61	DEHP			DINP	DEHA	Wistarラットの妊娠中、授乳中にDEHP (300, 750 mg/kg) 単独、DINP (750 mg/kg) 単独、DEHP (750 mg/kg) と DEHA (400 mg/kg) の複合、またはDEHP (300mg/kg) と DINP (750 mg/kg) の複合投与した結果、DINP とDEHPが雄胎児(妊娠21日)の精巣テストステロン(T)産生、精巣及び血中のTレベル減少、血中LHレベル上昇させた。肛門生殖突起間距離(AGD)の短縮と乳頭数の増加がDEHP暴露の新生児雄ラット(生後13日)にみられた。血中インヒビリンBレベルの減少は産期発動前の雄ラットで顕著で、成体でもみられた。DEHPの内分泌への作用はDEHAによって変化しなかったが、DEHPとDINPの複合投与でT合成の抑制傾向が認められた。
精巢	<u>Kim HS, Saito K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S.</u>	Short period exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate regulates testosterone metabolism in testis of prepubertal rats. Arch Toxicol. 2003 Aug;77(8):446-51. Epub 2003 Jun 27. PMID: 12830367	DEHP					DEHP (100, 1000 mg/kg) を4週齢の雄Wistarラットに5日間与えた結果、DEHPの精巣に与える効果はアンドロステノジオンの変化によるものというよりむしろ、精巣内のテストステロン(T) 5 α 1 α -R、アロマターゼ及びCYP2C11/3A2を変化させ、T代謝を変化させているものと考えられた。
精巢	<u>Ichimura T, Kawamura M, Mitani A.</u>	Co-localized expression of FasL, Fas, Caspase-3 and apoptotic DNA fragmentation in mouse testis after oral exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicology. 2003 Dec 15;194(1-2):35-42. PMID: 14636694	DEHP					DEHP (0.004~4 mg/g) を雄ddyマウスに暴露させ、精巣におけるFasL、Fas及びCaspase-3発現とDNAフラグメンテーションを12時間後に調べた。免疫細胞学的実験により4 mg/gのDEHP暴露群のセルトリ細胞内のFasLと精母細胞近隣のFasと精母細胞内のFasとCaspase-3の分布が明らかになった。Fasポジティブの精母細胞にはDNAフラグメンテーションがあった。精巣0.5 μ g中の断片化したDNAの核の最大数は、3 (0.004 mg/g)、5 (0.04mg/g)、7 (0.4 mg/g)、22 (4 mg/g)であった。また4 mg/gDEHP暴露では、断片化したDNAがコントロール群の2.2倍であった。DEHP 0.04 mg/gの曝露でも精巣のフラグメンテーション及びアポトシスを惹起することが示唆された。
精巢	<u>Suominen JS, Linderborg J, Nikula H, Hakovirta H, Parvinen M, Toppari J.</u>	The effects of mono-2-ethylhexyl phthalate, adriamycin and N-ethyl-N-nitrosourea on stage-specific apoptosis and DNA synthesis in the mouse spermatogenesis. Toxicol Lett. 2003 Jul 20;143(2):163-73. PMID: 12749820					MEHP	CD-1マウスの精細管をMEHP (0.01, 0.1 mM) と共に4、8、24時間インキュベーションした結果、8時間でアポトシス細胞が増加し、DNA合成は減少傾向にあった。
雄児 gene	<u>Wilson VS, Lambright C, Furr J, Ostby J, Wood C, Held G, Gray LE.</u>	Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced ins13 gene expression in the fetal rat testis. Toxicol Lett. 2004 Feb 2;146(3):207-15. PMID: 14687758	DEHP	DBP	BBP			insulin-like hormone 3(ins13)遺伝子の不活性化が、雄マウスの生殖器の発生に影響を及ぼすことを踏まえ、ラットで生殖器発生への影響を惹起するDEHP、DBP、BBPのins13遺伝子に対する影響を調べた。ラットの妊娠14-18日に経口投与し、18日齢の雄胎児を調べた結果、ステロイドホルモンとins13遺伝子の減少が認められ、精巣毒性における新たなメカニズムが示唆された。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
雄 gene	<u>Wong JS, Gill SS.</u>	Gene expression changes induced in mouse liver by di-(2-ethylhexyl) phthalate. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2002 Dec 15;185(3):180-96. PMID: 12498735	DEHP					DEHPのターゲット遺伝子を特定するために、雄C57BL/6マウスに13週間DEHP (0.2, 1.0%) 混餌投与で育てた後、肝臓の遺伝子発現のマイクロアレイ解析を行った。DEHPによるアップレギュレーションは、Vanin-1 (精巣発生調整)、ホルモン代謝に関する酵素などのみならず、11betaHSD1、HSD3b5ではダウンレギュレーションが認められた。また、ステロイド産生遺伝子cyp17B1では発現が低下したが、リン脂質輸送蛋白とcyp2B9は誘発された。また、ALDH3、GETtheta2、Id2などもDEHPに影響された。
雄 gene	<u>Toyosawa K, Okimoto K, Kobayashi I, Kijima K, Kikawa E, Kohchi M, Koujittani I, Tanaka K, Matsuoka N.</u>	Di-(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatocellular adenoma in transgenic mice carrying a human prototype c-Ha-ras gene in a 26-week carcinogenicity study. <i>Toxicol Pathol.</i> 2001 Jul-Aug;29(4):458-66. PMID: 11560251	DEHP					ヒトプロトタイプc-Ha-ras遺伝子を持ったrash2マウスと野生型のマウスにDEHPの混餌投与を26週間行った結果、rash2マウスと野生型マウスの両方に、肝臓、腎臓異常のほか、精巣の萎縮、鼻腔エオシン好性体増加などがみられた。肝臓のセルのアデノーマは雄rasHsマウスで上昇した。
卵巣	<u>Anas MK, Suzuki C, Yoshioka K, Iwamura S.</u>	Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on bovine oocyte maturation in vitro. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 May-Jun;17(3):305-10. PMID: 12759099					MEHP	ウシの卵細胞 (Cumulus-oocyte complexes) をMEHP (0, 25, 50, 75, 100 μM) と共に培養するとMEHP (75, 100 μM) 存在下では卵細胞が胚胞の状態に残っていることが多かった。また、メタフェーズIIに至った卵細胞も減少した。卵丘の発現には変化はなかった。裸化卵細胞では反応がより顕著で、特にMEHP 50 μM以上ではメタフェーズIIに至った卵細胞が存在しなかった。しかしMEHPの存在しない培地を用い、その後続けて24時間培養すると多くの卵細胞がメタフェーズIIに至った。
卵巣	<u>Sekiguchi S, Ito S, Honma I.</u>	Experimental model to study reproductive toxicity of chemicals using induced ovulation in immature F344 rats. <i>Ind Health.</i> 2003 Jul;41(3):287-90. PMID: 12916761	DEHP					性腺刺激ホルモン (eCG) を未成熟雌F344ラットに投与し排卵を誘発させ、DEHP摂取の排卵に対する影響を調べた。DEHP (500 mg/kg) 4日間の摂取群では、対象群と比較して排卵される卵の数の減少がみられた。
繁殖	<u>Tanaka I.</u>	Effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on secondary sex ratio of mice in a cross-mating study. <i>Food Chem Toxicol.</i> 2003 Oct;41(10):1429-32. PMID: 12909278	DEHP					DEHP 0%, 0.03% (44-58 mg/kg/day) を含む飼料を雌雄のCD-1マウスの生後5週から与え、生後9週でcross-matingして、見分曉まで与えた。繁殖成績にDEHPの有害影響は認められなかった。

分類	著者名	論題名・雑誌名 (年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
形態異常	Seek Rhee G., Hee Kim S., Sun Kim S., Hee Sohn K., Jun Kwack S., Ho Kim B., Lea Park K.	Comparison of embryotoxicity of ESBO and phthalate esters using an in vitro battery system. <i>Toxicol In Vitro</i> . 2002 Aug; 16(4):443-8. PMID: 12110284	DEHP	DBP	BBP			ESBO (Epoxidized soy bean oil), DEHP, BBP, DBPの胚毒性をwhole embryo culture, midbrain and limb bud cultureで調べた。Whole embryo cultureではDEHP (1, 10, 100 µg/ml), BBP及びDBP (10, 100, 1000 µg/ml) は発生及び成長阻害がみられた。BBP, DBPによる影響は、脳細胞より胚芽細胞中に強くみられた。ESBOに胚毒性はみられなかったが、DEHP, DBP, BBPの高濃度では胚毒性がみられた。
肺	Magliozzi R., Nardacci R., Scarsella G., Di Carlo V., Stefanini S.	Effects of the plasticiser DEHP on lung of newborn rats: catalase immunocytochemistry and morphometric analysis. <i>Histochem Cell Biol</i> . 2003 Jul; 120(1):41-9. Epub 2003 Jun 11. PMID: 12802597	DEHP					Wistarラットの妊娠15日から分娩後2日までにDEHP 1%含有飼料を与え(1000 mg/kg/day以上)、生後2日の新生児ラットの肺(組織学的に24-36週齢のヒトの胎児の肺と類似)を調べたところ、慢性肺疾患のヒト児の異常組織所見と類似していた。
Gene	Wong JS., Ye X., Muhlentkamp CR., Gill SS.	Effect of a peroxisome proliferator on 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2002 Apr 26; 293(1):549-53. PMID: 12054636	DEHP					雄C57B6マウスを利用して行ったマクロアレイ解析の結果、DEHPの摂取と、食事制限を行った対象群で肝臓中HSD3b 5 mRNAレベルが減少した。また、主に腎臓に発現するHSD3b4でも同様の結果が得た。DEHPによる影響は、食事制限によるものより強かった。
神経毒性	Moser VC., MacPhail RC., Gennings C.	Neurobehavioral evaluations of mixtures of trichloroethylene, heptachlor, and di(2-ethylhexyl)phthalate in a full-factorial design. <i>Toxicology</i> . 2003 Jun 30; 188(2-3):125-37. PMID: 12767685	DEHP				TCE, HEPT	F344雌ラットに10日間、トリクロロエチレン、DEHP、ヘプタクロルの3種物質を単独で経口投与、もしくは3種物質の組み合わせで経口投与を行い、神経行動学における11項目のエンドポイントについて調べた。すべてのエンドポイントにおいて、拮抗作用を示すか、相互作用が定められないという結果であった。
Apoptosis	Yokoyama Y., Okubo I., Kano I., Sato S., Kano K.	Induction of apoptosis by mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) in U937 cells. <i>Toxicol Lett</i> . 2003 Oct 15; 144(3):371-81. PMID: 12927354					MEHP	U937細胞をMEHPと共に20時間培養した結果、MEHPはカスパーゼ3の活性化、ヌクレオソーム間のDNA断片化、核のアポトーシス(形態異常)を誘引した。また、bcl-2の減少とbax mRNAの増加も認められた。PPARγ拮抗剤、BADGE、GW9662はMRHPによるカスパーゼ3活性化や核のアポトーシス化を抑制した。さらに、PPARγリガンドのロシグリタゾンはMEHPによるカスパーゼ3の活性化を助長した。よって、MEHPはPPARγによるbcl-2/baxのバランスの変動を通じ、U937細胞でアポトーシスを誘引していることを示唆された。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
肝	Seo KW, Kim KB, Kim YJ, Choi JY, Lee KT, Choi KS.	Comparison of oxidative stress and changes of xenobiotic metabolizing enzymes induced by phthalates in rats. Food Chem Toxicol. 2004 Jan; 42(1):107-14. PMID: 14630134	DEHP	DBP	BBP			ラットに14週間、DEHP、DBP、BBP(それぞれ50、200、1000 mg/kg)を経口投与し、代謝酵素、ペルオキシソーム酵素の活性を調べると共に、肝臓のDNAとマロンジアルデヒド(MDA)の酸化のダメージを計測した。DEHPが最も強力なペルオキシソーム増殖因子であることが分かった。DEHP(>=50mg/kg)、DBP、BBP(>=200mg/kg)で肝臓MDAレベルの増加がみられた。肝臓DNAの8-OHdGの増加はDEHP(1000mg/kg)で認められた。
肝	Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Smith JH, Pugh G Jr, Lington AW, McKee RH, Klaunig JE.	Reversibility and persistence of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)- and phenobarbital-induced hepatocellular changes in rodents. Toxicol Sci. 2001 Dec; 64(2):192-9. PMID: 11719701	DEHP					DEHPを雄のF344ラットとB6C3F1マウスに混餌投与させた結果、ギャップ結合セル間の伝達障害、DNA合成量、肝臓の質量、ペルオキシソームβ酸化の増加などがみられたが、DEHP投与をやめた2週間後にはそれらの減少がみられなくなった。また、肝臓中にみられたDEHPやMEHPも2週間後には検出されなかった。
PPAR	Lampen A, Zimmik S, Nau H.	Teratogenic phthalate esters and metabolites activate the nuclear receptors PPARs and induce differentiation of F9 cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2003 Apr 1; 188(1):14-23. PMID: 12668118	DEHP				MEHP, MMP, MEP, MbeP, MHP他	マウスF9セルを利用し、2種類のフタル酸エステルと19種類のフタル酸モノエステルによる毒性を調べた結果、DEHPの代謝物であるMEHP、2-ethyl-hexanoic acid およびMHP、MBzP、benzyl-butyl-phthalateの5種類の物質でのみF9セルの変異が認められた。mono-methyl-phthalate、mono-ethyl-phthalate、mono-2,2-dimethyl-1-phenyl-propyl-phthalateとphthalic acid di-methyl-ester以外の物質は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)を活性化させた。概してPPAR-gammaがPPAR-alphaより強く活性化された。F9セルを変化させた5種類の物質のみがPPAR-deltaを活性化させた。
PPAR	Wiilcke M, Alexson SE.	Differential induction of peroxisomal populations in subcellular fractions of rat liver. Biochim Biophys Acta. 2001 Jan 12; 1544(1-2):358-69. PMID: 11341945	DEHP					DEHPのペルオキシソームに対する、時間的、細胞成分画的变化を調べると、DEHPを8日間混餌投与したラットの肝細胞を異なる時間に採取し遠心分離した。ペルオキシソームカタラーゼは軽量ミトコンドリアの、アシルCoA酸化酵素(ACO)は核の、70 kDaペルキソソーム細胞膜蛋白(PMP70)は軽量と重量のミトコンドリアのフラクシオンに多く存在し、それらはDEHPの投与で増加した。DEHPによる3種蛋白誘引の影響が最も早くみられた部位は核で、PMP70とカタラーゼでは2日後にその誘引が確認でき、質量の重いペルオキシソームコンパートメントの誘引は、早い段階で起こるものと示唆された。
免疫	Thor Larsen S, My Lund R, Damgaard Thygessen G, Melchior Poulsen O.	Di-(2-ethylhexyl) phthalate possesses an adjuvant effect in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. Toxicol Lett. 2001 Dec 15; 125(1-3):11-8. PMID: 11701218	DEHP					DEHPをBALB/cマウスの首周囲に投与し、卵白アルブミンを抗原モデルとしELISAでIgE、IgG1、IgG2aの抗体反応を調べた結果、DEHP(2000µg/ml)はIgG1抗体レベルを上昇させた。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
免疫	<u>Larsen ST, Hansen JS, Thygesen P, Begtrup M, Poulsen OM, Nielsen GD.</u>	Adjuvant and immuno-suppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. <i>Toxicology</i> . 2001 Dec 1;169(1):37-51. PMID: 11696408					MBP, MOP, MEHP, MINP, MIDP	MBP、MOP、MEHP、MINP、MIDPをBALB/cJマウスの首周囲に投与し、卵白アルブミンを抗原モデルとしELISAでIgE、IgG1、IgG2aの抗体反応を調べた結果、MEHP、MOP、MINP、MIDPがIgEとIgG1抗体レベルを上昇させた。
メダカ	<u>Kim EJ, Kim JW, Lee SK.</u>	Inhibition of oocyte development in Japanese medaka (<i>Oryzias latipes</i>) exposed to di-2-ethylhexyl phthalate. <i>Environ Int.</i> 2002 Nov;28(5):359-65. PMID: 12437285	DEHP					孵化後のメダカを3ヶ月齢に至るまで、DEHPを含む溶液(1、10、50μg/L)で飼育した結果、雌メダカのすべての対象群において血中ピテロゲニンレベルが減少した。また、10、50μg/Lで雌メダカのGSI (gonado somatic index) が減少し、最終ステージにまで達した卵母細胞数の減少が認められた。一方雄メダカには何の変化も認められなかった。
雄児精巣	<u>Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW.</u>	Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. <i>Endocrinology</i> . Endocrinology. 2004 Mar;145(3):1227-37. PMID: 14617579		DBP				SDラットの妊娠12-17日に500 mg/kgのDBPを与え、胎児の精巣、コレステロール輸送やステロイド産生経路への影響を調べた結果、テストロン(T)産生低下、SR-BI、P450SCC、STAR、CYP17のmRNA発現減少がみられた。T、mRNA、タンパクレベルはDBP投与後24時間は低いままであったが、DBP投与停止48時間後には増加した。精巣の培養実験でもDBPはコレステロール輸送や17beta-HSDを除くT合成経路機能を減少させた。高DBPは胎児精巣においてコレステロール輸送及びステロイド産生に必要なタンパク発現の急激な増加と可逆性の低下を惹起し、これらがT合成を低下させ雄生殖器官異常発生の原因と考えられる。
雄児精巣	<u>Barlow NJ, Foster PM.</u>	Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to Di(n-butyl) phthalate. <i>Toxicol Pathol.</i> 2003 Jul-Aug;31(4):397-410. PMID: 12851105		DBP				SDラットの妊娠12-21日にDBP (500 mg/kg/day) を経口投与し雄児の生殖器官を調べた。ライディヒ細胞の凝集、多核細胞化始原生殖細胞の増加、始原生殖細胞数の増加が胎児精巣では認められたが、新生児ラットにはみられなかった。出生後16-日目の児で精母細胞数の減少、45-70日では精上皮に変性がみられ、その程度は70日齢で最も顕著であった。70日齢の児に精巣上体奇形が認められた。
雄児精巣	<u>Higuchi II, Palmer JS, Gray LE Jr, Veeramachaneni DN.</u>	Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. <i>Toxicol Sci.</i> 2003 Apr;72(2):301-13. Epub 2003 Mar 07. PMID: 12655036		DBP				Dutch-Beltedウサギの妊娠15-29日、雄ウサギの出生後4-12週または出生後6-8ヶ月の12週間にDBP (0, 400 mg/kg/day) を暴露させて、雄ウサギを検査した。経母体暴露を受けた雄ウサギにもっとも顕著な毒性が認められた。精子数の減少、精巣及び副生殖腺の重量減少、血中テストステロンレベル低下、精巣の組織学的変化、異常精子数増加が認められた。尿道下裂、前立腺低形成、嚢化細胞を伴う停留精巣が認められた。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
>	Ohtani H, Miura J, Ichikawa Y.	Effects of dibutyl phthalate as an environmental endocrine disruptor on gonadal sex differentiation of genetic males of the frog <i>Rana rugosa</i> . Environ Health Perspect. 2000 Dec;108(12):1189-93. PMID: 11133400		DBP				遺伝子的に雄ガエル (<i>Rana rugosa</i>) である受精後19-23日のオタマジャクシをDBPに暴露させ、40日に生殖腺を調べた。ポジティブコントロールである17β-エストラジオール(0.01, 0.1, 1, 10 μg)の暴露では一部もしくはすべてのオタマジャクシの生殖腺が卵巣様構造になっていった。DBP(1, 10 μg)暴露の一部のオタマジャクシでも同様の結果がみられた。
<	Acey RA, Bailey S, Healy P, Jo C, Unger JF, Hudson RA.	A butyrylcholinesterase in the early development of the brine shrimp (<i>Artemia salina</i>) larvae: a target for phthalate ester embryotoxicity? Biochem Biophys Res Commun. 2002 Dec 13;299(4):659-62. PMID: 12459190		DBP				鹹水エビ (<i>Artemia salina</i>) 幼生に、フタル酸エステル無感受性のラシ菌 (<i>Synechococcus lividus</i>) を餌として与え、孵化後の発生前期から後期に至るDBPの毒性を調べた。DBPの毒性(蓄積)をDBPaseの発現で測定した結果、発生初期に認められたが、後期には減少した(孵化後16-20時間で最高値、36-45時間で低下)。また、ブチリルコリンエステラーゼmRNAの増減とDBPの毒性に関連性が認められたことから、ブチリルコリンエステラーゼが神経形成に関与しているものと考えられた。
〇	Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F.	Comparative embryotoxicities of butyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. Reprod Toxicol. 2003 Sep-Oct;17(5):575-83. PMID: 14555196			BBP		MBP, MBZP	BBP (281-1687 mg/kg)とその代謝物であるMBP (200-1200 mg/kg)とMBZP (231-1384 mg/kg)を妊娠8日のOF1マウスと妊娠10日のSDラットに経口投与したところ、マウスでは胚致死と奇形がみられたが、ラットでは発生毒性は認められなかった。Whole embryo cultureでもMBP及びMBZPに対する感受性はマウスの方が高かった。
〇	Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E.	Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. Reprod Toxicol. 2003 Jul-Aug;17(4):407-12. PMID: 12849851					MBZP	Wistarラットの妊娠15-17日にMBZPを経口投与して胎児に対する影響を調べたところ、250 mg/kg以上の投与群で雄胎児のAGD短縮及び精巣下降不全の頻度の増加がみられた。
x	Larsen ST, Lund RM, Thygesen P, Poulsen OM, Nielsen GD.	Investigation of the adjuvant and immuno-suppressive effects of benzyl butyl phthalate, phthalic acid and benzyl alcohol in a murine injection model. Food Chem Toxicol. 2003 Mar;41(3):439-46. PMID: 12504176			BBP			マウス由来の卵白アルブミンを用い、ELISAでBBPの免疫賦活剤としての効果を調べた結果、先に行ったDEHPの実験と異なり、BBPはIGE、IgG1、IgG2a抗体レベルを増加させず、免疫賦活剤としての効果がないうことが分かった。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
雌雄児	Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M.	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. 2003 Nov 5;192(2-3):149-70. PMID: 14580783				DINP		SDラットの妊娠15日-分娩後10日にDINP(400, 4000, 20,000 ppm)を混餌投与し、新生児ラットを調べた結果、20,000 ppm DINP投与群の児に減数分裂精母細胞及びセルトリ細胞の変性、黄体減少がみられたが、変化はわずかで最小限にとどまっていた。SDN-POA量にも変化がなかった。
肝がん	Kaufmann W, Deckardt K, McKee RH, Butala JH, Bahnemann R.	Tumor induction in mouse liver: di-isononyl phthalate acts via peroxisome proliferation. Regul Toxicol Pharmacol. 2002 Oct;36(2):175-83. PMID: 12460752				DINP		DINPの肝臓腫瘍に対する影響を調べるため、雌雄マウスにDINP(500, 1500, 4000, 8000ppm)を長期的に与えた結果、肝臓の重さ、ペルオキシソームの体積、ペルオキシソーム酵素の活動に上昇が認められた。細胞の増殖も雌雄のマウスで認められたが、DINP4000ppm以下摂取の雌マウス群ではコントロール群と有意な差がなかった。アポトーシス、肝臓の重さは4000, 8000ppm摂取で増加した。
肝	Shaw D, Lee R, Roberts RA.	Species differences in response to the phthalate plasticizer monoisononyl phthalate (MNP) in vitro: a comparison of rat and human hepatocytes. Arch Toxicol. 2002 Jun;76(5-6):344-50. Epub 2002 Apr 19. PMID: 12107652					MINP	ラットとヒトの肝細胞を用い、MINP(DINP代謝物)の影響を調べた結果、ラット肝細胞でMINPは、ペルオキシソームのβ酸化、アポトーシス、DNA合成を誘引したが、ヒト肝細胞ではそれらの変化が認められなかった。
生殖発生	Schoneker DR, DeMerlis CC, Borzelleca JF.	Evaluation of the toxicity of polyvinylacetate phthalate in experimental animals. Food Chem Toxicol. 2003 Mar;41(3):405-13. PMID: 12504173					PVAP	ラット、マウス、ウサギ、ビーグル犬に対するPVAPの発生、生殖、急性、慢性毒性などを調べた結果、急性経口毒性はマウス、ラットでは低かったが(LD50>8000 mg/kg)、ビーグル犬では若干高かった(lethal dose=5000 mg/kg)。生殖発生毒性は認められなかった。NOAELはウサギ発生毒性試験で100 mg/kg/day、24ヶ月ラットとイヌ試験で500 mg/kg/day、ラット1世代繁殖で1000 mg/kg/dayであった。
総説	McKee RH, Butala JH, David RM, Gans G	NTP center for the evaluation of risks to human reproduction reports on phthalates: addressing the data gaps. Reproductive Toxicology 2004 Jan-Feb;18(1):1-22						NTP-CERHRの7種のフタル酸エステル類(PAEs: DBP, BBP, DnHP, DEHP, DnOP, DINP, DIDP)に関する評価文書作製(2002年)後の研究について以下の4項目が論じられた。1) 一般集団内のPAEsの暴露はNTP-CERHRの推定値と同等かそれよりも低いレベルであった。2) げっ歯類の実験から得られたデータはヒトのリスク評価にへ有用である。3) 霊長類のある特定のフタル酸に対する感受性は、げっ歯類のものより低いかもしれない。4) 医療器具からのDEHP摂取はNTP-CERHRが設定したNOAELより高い可能性があるが、玩具からのDDINP摂取は危険なレベルには達していないと推測される。

分類	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)	DEHP	DBP	BBP	DINP	その他	要旨
	著者名	論題名・雑誌名(年・巻・号・頁)						要旨
Adipate	<u>Dalgaard M. Hass U. Vinggaard AM. Jarfelt K. Lam HR. Sorensen JK. Sommer HM. Ladefoged O.</u>	Di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) induced developmental toxicity but not antiandrogenic effects in pre- and postnatally exposed Wistar rats. <i>Reprod Toxicol.</i> 2003 Mar-Apr;17(2):163-70. PMID: 12642148						Wistarラットを用いDEHA投与による発生毒性を調べた結果、DEHAによる妊娠期間の延長(800 mg/kg/day)、出生後の死亡率増加(400、800 mg/kg/day)、新生児ラットの持続的体重減少(800 mg/kg/day)が認められた。抗アントロゲン作用は認められなかった。

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 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
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	192	149-170	2003
Ueda, M., Niho, N., Imai, T., Shibutani, M., et al.	Lack of significant effects of genistein on the progression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats.	Nutr. Cancer	47	141-147	2003
Arai, K., Nakano, H., Shibutani, M., et al.	Expression of class II β -tubulin by proliferative myoepithelial cells in canine mammary mixed tumors.	Vet. Pathol.	40	670-676	2003
Masutomi, N., Shibutani, M., et al.	Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals.	Arch. Toxicol.	78	232-240	2004
Takagi, H., Shibutani, M., et al.	Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life.	Arch. Toxicol.	78	97-105	2004
Masutomi, N., Shibutani, M., et al.	Dietary influence on the impact of ethinylestradiol-induced alterations in the endocrine/reproductive system with perinatal maternal exposure.	Reprod. Toxicol.	18	23-33	2004.
Lee, K.-Y., Shibutani, M., et al.	Subchronic toxicity study of dietary <i>N</i> -acetylglucosamine in F344 rats.	Food Chem. Toxicol.	42	687-695	2004
Arimura, T., Hayashi, T., Shibutani, M., et al.	A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C.	J. Biol. Chem.	279	6746-6752	2004
Takagi, H., Shibutani, M., et al.	Microdissected region-specific gene expression analysis with methacarn-fixed paraffin-embedded tissues by real-time RT-PCR.	J. Histochem. Cytochem.	52	903-914	2004
Yonehara K, Nishihara M. et al.	Expression analysis of estrogen and androgen target genes in neonatal rat hypothalamus.	J. Reprod. Dev.	49	547-552	2003
Suzuki, T., Mizuo, K., Fukushima, S., Shirai, T. et al.	Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: Enhancement of the methamphetamine-induced abuse state.	Neuroscience	117	639-644	2003
Seike, N., Wanibuchi, H., Fukushima, S. et al.	Enhancement of lung carcinogenesis by nonylphenol and genistein in a F344 rat multiorgan carcinogenesis model.	Cancer Lett.	192	25-36	2003

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
Shen, J., Wanibuchi, H., Fukushima, S. et al.	Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation.	Carcinogenesis	24	1827-1835	2003
Cho, Y.-M., Takahashi, S., 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
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.	194	25-35	2003
Ichihara, T., Yoshino, H., Shirai, T., et al.	Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats.	J. Toxicol. Sci.	28	165-171	2003
Inaguma, S., Takahashi, S., Shirai, T. et al.	High susceptibility of the ACI and spontaneously hypertensive rat (SHR) strains to 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine (PhIP) prostate carcinogenesis.	Cancer Sci.	94	974-979	2003
Yoshida, M., Shimomoto, T., Katashima, S., Shirai, T., et al.	Effects of maternal exposure to Nonylphenol on growth and development of the female reproductive system and Juterine carcinogenesis in rats.	J. Toxicol. Pathol.	16	259-266	2003
Shirai, T., Asamoto, M.	Shirai, T., Asamoto, M.: Application of toxicogenomics to the endocrine disruption issue.	Pure Appl. Chem.	75	2419-2422	2003
Futakuchi, M., Ogawa, K., Tamano, S., Takahashi, S., Shirai, T.	Suppression of metastasis by nuclear factor KB inhibitors in an <i>in vivo</i> lung metastasis model of chemically induced hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci.	95	18-24	2004
Tsutsumi, T., Suzuki, S., Shirai, T. et al.	Renal toxicity induced by folic acid is associated with the enhancement of male reproductive toxicity of di(n-butyl) phthalate in rats.	Reprod. Toxicol.	18	35-42	2004
Andriana, B. B., Kurohmaru, M. et al.	Effects of mono (2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes in rats <i>in vitro</i> .	Okajimas Folia Anat. Jpn.	80	127-136	2004
Ema M, et al.	Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats.	Toxicol. Lett.	143	233-238	2003
Koizumi M, Noda A, Ema M, et al.	Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol.	J. Toxicol. Sci.	28	59-70	2003
Harazono A, Ema M.:	Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin in pseudopregnant rats as a cause of early embryonic loss.	Reprod. Toxicol.	17	393-399	2003

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
Ema M, et al.	Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobutyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate.	Reprod. Toxicol.	17	407-412	2003
広瀬明彦, 江馬 眞, ら	ビスフェノールAの内分泌かく乱作用のヒトへの影響評価	日本食品化学会誌	10	1-12	2003

研究成果の刊行物・別刷