

評価結果のまとめ (案)

評価結果まとめ表 (評価資料の範囲内の評価)

懸念される影響	ヒトまたは野生生物への内分泌かく乱作用	
ストレス因子	4-t-ブチルフェノール	
仮説	4-t-ブチルフェノールの曝露が、ヒトまたは野生生物に内分泌かく乱作用をもたらす。	
評価因子	評価結果	ランク付け
1. 時間的な合理性	<p>推定国内生産量ⁱは、平成 7 年度 800t、平成 8 年度 1000t、平成 9 年度 1000t、平成 10 年度 1000t、平成 11 年度 2000t、平成 12 年度 2000t、平成 13 年度 2000t、平成 14 年度 2000t、平成 15 年度 2000t で増加傾向。ヒト曝露に関する情報は得られなかった。</p> <p>環境実態調査 (水質) における最高濃度ⁱⁱは、平成 10 年度 0.87 $\mu\text{g/L}$、平成 11 年度 0.03 $\mu\text{g/L}$、平成 12 年度 0.62 $\mu\text{g/L}$、平成 13 年度 0.81 $\mu\text{g/L}$、平成 14 年度 0.51 $\mu\text{g/L}$、平成 15 年度 1.9 $\mu\text{g/L}$ であった。</p> <p>情報の不足により評価不能。</p>	評価不能
2. 関連性の強さ	<p>20 日齢雌 SD ラットを用いた用量群 100, 300, 1000 mg/kg/day の反復皮下投与子宮肥大試験においては 100, 300, 1000 mg/kg/day の投与量群において明瞭な用量相関性を示す陽性結果ⁱⁱⁱ が得られている。</p> <p>しかし、このデータのみではヒトで予想される経口・吸入曝露経路による影響を考察するのに不十分であり、結果を外挿することは困難である。</p> <p>情報の不足により評価不能。</p>	評価不能

<p>3. 観察の一致性</p>	<p>これまでに得られている <i>in vivo</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>① 8 週齢雌雄 SD ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験^{iv}において F0 動物の生殖能及び F1 児動物の形態・発育には何ら異常は認められなかった。この試験における無影響量は F0 動物に対しては 60 mg/kg/day、F1 児動物に対する無影響量は 200 mg/kg/day であった。</p> <p>② 20 日齢雌 SD ラットを用いた反復皮下投与子宮肥大試験においては 100, 300, 1000 mg/kg/day の投与量群において明瞭な用量相関性を示す陽性結果ⁱⁱⁱが得られた。</p> <p>③ 妊娠 SD ラットを用いた用量群 1、10、100 mg/kg/day の胎児影響試験^vにおいて雄胎児の体重、テストステロン濃度、テストステロン産生能に影響は認められなかった。</p> <p><i>in vivo</i> 試験における①の陰性結果と②の陽性結果とは、試験の評価項目と方法の違いから、矛盾するものではないと考えられる。</p>	<p>弱</p>
------------------	---	----------

<p>4. 影響の生物学的整合性</p>	<p>これまでに得られている <i>in vitro</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>④ IC₅₀ 値 3.84×10^{-4} M においてヒトエストロゲンα 受容体へのβ-エストラジオールの結合阻害^{vi}が示されている。</p> <p>⑤ EC₅₀ 値 2.2×10^{-4} M においてヒトエストロゲンα 受容体及び応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での転写活性化^{vii}が示されている。また、EC₅₀ 値 5.7×10^{-4} M においてエストロゲン応答遺伝子発現系をもつ形質転換酵母での転写活性化^{viii} が示されている。その他、酵母レポータ遺伝子試験におけるエストロゲンα に対する EC₁₀ 値 2.06×10^{-6} M、エストロゲンα に対する EC₁₀ 値 8.25×10^{-6} M が報告ⁱⁱⁱ されている。</p> <p>⑥ 濃度 1.0×10^{-5} M においてニジマス肝臓培養細胞におけるビテロジェニン誘導^{ix}が示されている。</p> <p>⑦ その他、SD ラット卵胞細胞におけるテストステロン及びβ-エストラジオールの産生抑制^x、SD ラット精巣細胞におけるヒト絨毛性ゴナドトロピン誘導性テストステロン、テストステロン及びプロジェステロンの産生誘導^v、ヒト乳がん細胞 MCF-7 におけるプロジェステロン受容体発現誘導^{vi} の報告がある。</p> <p><i>in vitro</i> 試験における④⑤⑥の結果は弱いエストロゲン活性を示す点で一致しており、しかもそのエストロゲン活性強度についても試験間で矛盾は認められない。<i>in vitro</i> 試験でのエストロゲン活性は、ノニルフェノールやオクチルフェノールよりも微弱である。⑦の結果は、エストロゲン様作用以外の作用をもたらす可能性を示している。</p>	<p>中</p>
<p>5. ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠</p>	<p>国内生産量は増加傾向にある。曝露量低減のための規制はない。</p> <p>情報の不足により評価不能。</p>	<p>評価不能</p>

まとめ

科学的根拠の全般的強度 弱

in vivo 試験における①の陰性結果と②の陽性結果とは、試験の目的と方法の違いから、矛盾するものではないと考えられる。また、*in vitro* 試験における④⑤⑥の結果は弱いエストロゲン活性を示す点で一致しており、しかもそのエストロゲン活性強度についても試験間で矛盾は認められない。特に④⑤で示されるヒトエストロゲン受容体 α へのアゴニスト活性は、齧歯動物における②の子宮肥大試験での陽性結果をメカニズム的に説明^{xi}している。

今後は、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験が陰性であった結果を踏まえ、内分泌かく乱作用を把握することが可能な *in vivo* 試験プロトコールを作成する必要がある。

評価文献（「追加」は今回追加した情報）

-
- i 化学工業日報社（2005）14705 の化学商品 及びそのバックナンバー 追加
 - ii 平成 16 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 16 年 12 月)
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1602/index.html> 追加
 - iii Yamasaki K, Noda S, Imatanaka N, and Yakabe Y (2004) Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in an uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicological Letters*, 146, 111-120. 以下の公表資料と同内容：経済産業省 内分泌かく乱作用に関する試験法開発状況（平成 14 年度報告）追加
 - iv 厚生省（1996）p-tert-ブチルフェノールのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1.html>（2005 年 10 月 5 日現在）以下の公表資料と同内容：UNEP (2002) SIDS Initial Assessment Report for 10th SIAM. *p tert*-Butylphenol.
<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper98-54-4d.html>（2005 年 10 月 5 日現在）追加
 - v Haavisto TE, Adamsson NA, Myllymäki SA, Toppari J, and Paranko J (2003) Effects of 4-*tert*-octylphenol, 4-*tert*-butylphenol, and diethylstilbestrol on prenatal testosterone surge in the rat. *Reproductive Toxicology*, 17, 593-605.
 - vi Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Holme JA, and Hongslo JK (2002) Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicological Letters*, 129, 55-63.
 - vii Beresford N, Routledge EJ, Harris CA, and Sumpter JP (2000) Issues arising when interpreting results from an *in vitro* assay for estrogenic activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 162, 22-33.
 - viii Routledge EJ and Sumpter JP (1997) Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 3280-3288.
 - ix Jobling S and Sumpter JP (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 27, 361-372.
 - x Myllymäki S, Haavisto T, Vainio M, Toppari J, and Paranko J (2005) *In vitro* effects of diethylstilbestrol, genistein, 4-*tert*-butylphenol, and 4-*tert*-octylphenol on steroidogenic activity of isolated immature rat ovarian follicles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204, 69-80.
 - xi Hewitt SC and Korach KS (2003) Oestrogen receptor knockout mice: role for oestrogen receptor α and β in reproductive tissues. *Reproduction*, 125, 143-149. 追加

評価結果まとめ表（評価資料の範囲内の評価）

懸念される影響	ヒトまたは野生生物への内分泌かく乱作用	
ストレス因子	ノニルフェノールジエトキシレート（NP2EO）	
仮説	ノニルフェノールジエトキシレートの曝露が、ヒトまたは野生生物に内分泌かく乱作用をもたらす。	
評価因子	評価結果	ランク付け
1. 時間的な合理性	環境実態調査（水質）における最高濃度 ⁱ は、平成14年度9.5 $\mu\text{g/L}$ 、平成15年度11 $\mu\text{g/L}$ であった。 情報の不足により評価不能。	評価不能
2. 関連性の強さ	情報の不足により評価不能。	評価不能
3. 観察の一致性	<p>これまでに得られている <i>in vivo</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>①成熟雄ニジマスを用いた濃度区 1.24、4.97 $\mu\text{g/L}$ の試験において、4.97 $\mu\text{g/L}$ 濃度区において血漿中ビテロジェニン濃度の高値、生殖腺指数（精巣相対重量）の低値ⁱⁱが認められた。 （モノエトキシレート：ジエトキシレート＝約8：2）</p> <p>②メダカを用いた濃度区 100 $\mu\text{g/L}$ の試験ⁱⁱⁱにおいて、全長、体重、性比、精巣卵発生率には影響が認められなかった。 （モノエトキシレート：ジエトキシレート＝54：44）</p> <p><i>in vivo</i> 試験における①の陽性結果と②の陰性結果とは、試験の評価項目と生物種の違いから、矛盾するものではないと考えられる。</p> <p>これらの魚類 <i>in vivo</i> 試験は、ジエトキシレートとジエトキシレートとの混合物を被験物質として実施されており、単一物質を用いた試験が必要である。</p>	弱

<p>4. 影響の生物学的整合性</p>	<p>これまでに得られている <i>in vitro</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>③濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ においてニジマス肝臓細胞におけるビテロジェニン誘導^{iv, v}が示されている。</p> <p>④濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ においてエストロゲン応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 における細胞増殖及びルシフェラーゼ活性の誘導^vが示されている。また、濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ においてエストロゲン応答遺伝子発現系をもつ形質転換ニワトリ胚繊維芽腫細胞 CEFs におけるルシフェラーゼ活性の誘導^vが示されている。更に、EC₂₀ 値 9.6 mg/L において、エストロゲン応答性遺伝子発現系をもつ形質転換酵母における β-ガラクトシダーゼ活性の誘導ⁱⁱⁱが示されている。</p> <p>⑤濃度 $3.0 \times 10^{-5} \text{M}$ において、雄ニジマス生殖細胞の細胞増殖ならびに IGF 刺激性細胞増殖を抑制ⁱⁱした。</p> <p>④で示される弱いエストロゲン活性は、③のビテロジェニン誘導をメカニズム的に説明している。報告件数は少なく、③の2件は同一研究班による試験結果である。</p>	<p>弱</p>
<p>5. ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠</p>	<p>平成 14 年及び平成 15 年に実施された環境実態調査結果では、①で認められた最低影響濃度ⁱⁱを上回る最高濃度ⁱが測定されている。</p> <p>情報の不足により評価不能。</p>	<p>評価不能</p>

まとめ

科学的根拠の全般的強度 弱

①のニジマス *in vivo* 試験におけるビテロジェニン誘導は、③の *in vitro* 試験結果からも支持される。

しかし、①のニジマス *in vivo* 試験がジエトキシレートとジエトキシレートとの混合物を被験物質として実施されているのをはじめ、高純度被験物質を用いた信頼性の高い試験結果が数多く報告されているとはいえない。なお、③の 2 件は同一研究班による試験結果である。

今後は、*in vitro* 試験におけるエストロゲン活性の再確認が必要である。また、内分泌かく乱作用を把握することが可能な *in vivo* 試験プロトコルを作成する必要がある。

評価文献（「追加」は今回追加した情報）

-
- i 平成 16 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 16 年 12 月)
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1602/index.html> 及び
平成 15 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 15 年 11 月)
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1502/index.html> 追加
 - ii Gac FL, Thomas JL, Mourot B, and Loir M (2001) *In vivo* and *in vitro* effects of prochloraz and nonylphenol ethoxylates on trout spermatogenesis. *Aquatic Toxicology*, 53, 187-200.
 - iii Metcalfe CD, Metcalfe TL, Kiparissis Y, Koenig BG, Khan C, Hughes RJ, Croley TR, March RE, and Potter T (2001) Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by *in vivo* assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 297-308.
 - iv Jobling S and Sumpter JP (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 27, 361-372.
 - v White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, and Parker MG (1994) Environmentally Persistent Alkylphenolic Compounds Are Estrogenic. *Endocrinology*, 135, 175-182.

評価結果まとめ表（評価資料の範囲内の評価）

懸念される影響	ヒトまたは野生生物への内分泌かく乱作用	
ストレス因子	ノニルフェノールモノエトキシレート（NP1EO）	
仮説	ノニルフェノールモノエトキシレートの曝露が、ヒトまたは野生生物に内分泌かく乱作用をもたらす。	
評価因子	評価結果	ランク付け
1. 時間的な合理性	環境実態調査（水質）における最高濃度 ⁱ は、平成14年度0.8 $\mu\text{g/L}$ 、平成15年度2.5 $\mu\text{g/L}$ であった。 情報の不足により評価不能。	評価不能
2. 関連性の強さ	情報の不足により評価不能。	評価不能
3. 観察の一致性	これまでに得られている <i>in vivo</i> 試験結果を以下に示す。 ①成熟雄ニジマスを用いた濃度区 1.24、4.97 $\mu\text{g/L}$ の試験において、4.97 $\mu\text{g/L}$ 濃度区において血漿中ビテロジェニン濃度の高値、生殖腺指数（精巣相対重量）の低値 ⁱⁱ が認められた。 （モノエトキシレート：ジエトキシレート＝約8：2） ②メダカを用いた濃度区 100 $\mu\text{g/L}$ の試験 ⁱⁱⁱ において、全長、体重、性比、精巣卵発生率には影響が認められなかった。 （モノエトキシレート：ジエトキシレート＝54：44） <i>in vivo</i> 試験における①の陽性結果と②の陰性結果とは、試験の評価項目と生物種の違いから、矛盾するものではないと考えられる。 これらの魚類 <i>in vivo</i> 試験は、ジエトキシレートとジエトキシレートとの混合物を被験物質として実施されており、単一物質を用いた試験が必要である。	弱
4. 影響の生物学的整合性	これまでに得られている <i>in vitro</i> 試験結果を以下に示す。 ③EC ₂₀ 値 11.0 mg/L（高純度被験物質）あるいは9.6 mg/L（ジエトキシレートとジエトキシレートとの混合物を被験物質）において、エストロゲン応答性遺伝子発現系をもつ形質転換酵母における β -ガラクトシダーゼ活性の誘導 ⁱⁱⁱ が示されている。	弱
5. ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠	平成14年及び平成15年に実施された環境実態調査結果では、①で認められた最低影響濃度 ⁱⁱ を最高濃度 ⁱ は下回っていた。 情報の不足により評価不能。	評価不能

まとめ

科学的根拠の全般的強度 弱

①のニジマス *in vivo* 試験におけるビテロジェニン誘導は、③の *in vitro* 試験で示される弱いエストロゲン活性と矛盾しない。

しかし、①のニジマス *in vivo* 試験がジエトキシレートとジエトキシレートとの混合物を被験物質として実施されているのをはじめ、高純度被験物質を用いた信頼性の高い試験結果が数多く報告されているとはいえない。

今後は、*in vitro* 試験におけるエストロゲン活性の再確認が必要である。また、内分泌かく乱作用を把握することが可能な *in vivo* 試験プロトコールを作成する必要がある。

評価文献（「追加」は今回追加した情報）

-
- i 平成 16 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 16 年 12 月)資料 3 - 3 「内分泌攪乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究」
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1602/index.html> 及び
平成 15 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 15 年 11 月)資料 2 - 3 「平成 14 年度内分泌攪乱化学物質における曝露経路調査結果について」追加
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1502/index.html>
 - ii Gac FL, Thomas JL, Mourot B, and Loir M (2001) *In vivo* and *in vitro* effects of prochloraz and nonylphenol ethoxylates on trout spermatogenesis. *Aquatic Toxicology*, 53, 187-200.
 - iii Metcalfe CD, Metcalfe TL, Kiparissis Y, Koenig BG, Khan C, Hughes RJ, Croley TR, March RE, and Potter T (2001) Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by *in vivo* assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 297-308.

評価結果まとめ表（評価資料の範囲内の評価）

懸念される影響	ヒトまたは野生生物への内分泌かく乱作用	
ストレス因子	ノニルフェノキシ酢酸（NP1EC）	
仮説	ノニルフェノキシ酢酸の曝露が、ヒトまたは野生生物に内分泌かく乱作用をもたらす。	
評価因子	評価結果	ランク付け
1. 時間的な合理性	環境実態調査（水質）における最高濃度 ⁱ は、平成15年度2.9 $\mu\text{g/L}$ であった。 情報の不足により評価不能。	評価不能
2. 関連性の強さ	成熟雌ニジマスを用いた <i>in vivo</i> 試験 ⁱⁱ では用量相関性が成立しておらず、3試験区のうち濃度1 $\mu\text{g/L}$ で生殖腺指数（卵巢相対重量）の低値が認められたが、10及び30 $\mu\text{g/L}$ では認められなかった。 情報の不足により評価不能。	評価不能

<p>3. 観察の一致性</p>	<p>これまでに得られている <i>in vivo</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>①成熟雌ニジマスを用いた濃度区 1、10、30 $\mu\text{g/L}$ の試験において、1 及び 10 $\mu\text{g/L}$ 濃度区において成熟雌ニジマスの生殖腺指数（卵巣相対重量）の低値ⁱⁱが認められた。</p> <p>②メダカを用いた濃度区 50、100 $\mu\text{g/L}$ の試験ⁱⁱⁱにおいて、100 $\mu\text{g/L}$ 濃度区において全長の低値が認められたが、体重、性比、精巣卵発生率には影響が認められなかった。</p> <p><i>in vivo</i> 試験における①の陽性結果と②の陰性結果とは、試験の評価項目と生物種の違いから、矛盾するものではないと考えられる。</p> <p>①では、流水式曝露装置を用いて、曝露期間中の化学物質濃度を一定に保つような工夫がなされているものの、試験水中の化学分析は行われておらず、実測濃度は不明である。また、有機堆積物と藻類を砂により除去した Windermere Lake water を飼育水として用いているが、この飼育水中における化学物質の存在の有無も不明である。試験に用いたほとんどのアルキルフェノール類は、環境中存在濃度で雌ニジマスの成長に影響することを示唆したが、用量依存的な影響は認められていない。また、魚類の成長は特に餌量の影響を受けやすいことが知られており、曝露期間中に用いた餌量に関する説明も不足しているようである。解析に用いた試料数は各群 5 個体であることから、図中のエラーバーは大きく、各群の試料数不足が考えられる。</p> <p>情報の不足により評価不可能。</p>	<p>評価不可能</p>
------------------	---	--------------

<p>4. 影響の生物学的整合性</p>	<p>これまでに得られている <i>in vitro</i> 試験結果を以下に示す。</p> <p>③濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$においてニジマス肝臓細胞におけるビテロジェニン誘導^{iv, v}が示されている。</p> <p>④Kd 値 $2.0 \times 10^{-4} \text{M}$でニジマス肝臓エストロゲン受容体への$\beta$エストラジオールの結合阻害^vが示されている。</p> <p>⑤濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$においてエストロゲン応答遺伝子発現系をもつ形質転換ヒト乳がん細胞 MCF-7 における細胞増殖及びルシフェラーゼ活性の誘導^vが示されている。また、濃度 $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$においてエストロゲン応答遺伝子発現系をもつ形質転換ニワトリ胚繊維芽腫細胞 CEFs におけるルシフェラーゼ活性の誘導^vが示されている。しかし、他の報告ⁱⁱⁱでは、エストロゲン応答性遺伝子発現系をもつ形質転換酵母におけるβ-ガラクトシダーゼ活性の誘導が認められていない。</p> <p>⑤では、条件が異なる転写活性化試験から陰性と陽性がそれぞれ報告されているが、検出されるエストロゲン活性が微弱であることとは矛盾しないと考えられる。④⑤で示される弱いエストロゲン活性は、③のビテロジェニン誘導をメカニズム的に説明している。報告数が4件と少ない上、3件は同一研究班によるものである。</p>	<p>弱</p>
<p>5. ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠</p>	<p>平成15年に実施された環境実態調査結果では、①で認められた最低影響濃度ⁱⁱを上回る最高濃度ⁱが測定されている。</p> <p>情報の不足により評価不能。</p>	<p>評価不能</p>

まとめ

科学的根拠の全般的強度 弱

①では、流水式曝露装置を用いて、曝露期間中の化学物質濃度を一定に保つような工夫がなされているものの、試験水中の化学分析はおこなわれておらず、実測濃度は不明である。また、有機堆積物と藻類を砂により除去した Windermere Lake water を飼育水として用いているが、この飼育水中における化学物質の存在の有無も不明である。雌ニジマスの成長に影響することを示唆したが、用量依存的な影響は認められていない。また、魚類の成長は特に餌量の影響を受けやすいことが知られており、曝露期間中に用いた餌量に関する説明も不足しているようである。解析に用いた試料数は各群 5 個体であることから、図中のエラーバーは大きく、各群の試料数不足が考えられる。

⑤では、条件が異なる転写活性化試験から陰性と陽性がそれぞれ報告されているが、検出されるエストロゲン活性が微弱であることとは矛盾しないと考えられる。報告数が 4 件と少ない上、3 件は同一研究班によるものである。

全般的に情報が少ない上、①②の *in vivo* 試験での結果は、③④⑤の *in vitro* 試験結果では説明できない。

今後は、*in vitro* 試験におけるエストロゲン活性の再確認が必要である。また、内分泌かく乱作用を把握することが可能な *in vivo* 試験プロトコールを作成する必要がある。

評価文献（「追加」は今回追加した情報）

-
- i 平成 16 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料(環境省、平成 16 年 12 月)資料 3 - 3 「内分泌攪乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究」
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1602/index.html> 追加
 - ii Ashfield LA, Pottinger TG, and Sumpter JP (1998) Exposure of female juvenile rainbow trout to alkylphenolic compounds results in modifications to growth and ovasomatic index. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17, 679-686.
 - iii Metcalfe CD, Metcalfe TL, Kiparissis Y, Koenig BG, Khan C, Hughes RJ, Croley TR, March RE, and Potter T (2001) Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by *in vivo* assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 297-308.
 - iv Jobling S and Sumpter JP (1993) Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: An *in vitro* study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 27, 361-372.
 - v White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, and Parker MG (1994) Environmentally Persistent Alkylphenolic Compounds Are Estrogenic. *Endocrinology*, 135, 175-182.