

## 参考資料 2

## 参考資料 2-1 (抜粋)

## 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について

## I. 平成 26 年度及び平成 27 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

平成 24 年度から平成 26 年度までに信頼性評価を実施する対象として選定した物質のうち、表 1 に記載された 14 物質について平成 26 年度及び平成 27 年度に信頼性評価を実施した。

表 1 平成 26 年度及び平成 27 年度に信頼性評価を実施した 14 物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	エチルベンゼン**	平成 24 年度	平成 26 年度
2	3,4-ジクロロアニリン**	平成 24 年度	平成 26 年度
3	2,4-ジニトロトルエン**	平成 24 年度	平成 26 年度
4	トリクロサン**	平成 24 年度	平成 26 年度
5	フタル酸ジイソブチル**	平成 24 年度	平成 26 年度
6	ベノミル**	平成 24 年度	平成 26 年度
7	カルベンダジム(別名：メチル=ベンゾイミダゾール-2-イルカルバマート)	平成 25 年度	平成 26 年度
8	酢酸 2-エトキシエチル(別名：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート)	平成 25 年度	平成 26 年度
9	ジクロロ酢酸**	平成 25 年度	平成 26 年度
10	トリクロロ酢酸**	平成 25 年度	平成 26 年度
11	フィプロニル***	平成 25 年度	平成 26 年度
12	4-ノニルフェノール(分岐型)	平成 26 年度	平成 26 年度
13	4- <i>t</i> オクチルフェノール	平成 26 年度	平成 26 年度
14	ビスフェノール A	平成 26 年度	平成 27 年度

\*\*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

(参考)

付表1 平成24年度に信頼性評価の対象とした22物質

	名称		主な用途		
1	クレゾール	<i>m</i> -クレゾール	原料(合成樹脂、医薬、農薬)、消毒剤、ワニス溶剤 <sup>1)</sup>	報告済み	
		<i>o</i> -クレゾール	原料(農薬、香料、エポキシ樹脂、半導体封止材料)、消毒剤 <sup>1)</sup>		
		<i>p</i> -クレゾール	原料(フェノール樹脂、医薬、農薬、香料) <sup>1)</sup>		
2	クロロベンゼン		染料中間体、溶剤(エチルセルロース、塗料) <sup>1)</sup>		
3	2,4-ジニトロフェノール		染料中間体 <sup>1)</sup>		
4	チオベンカルブ*		農薬(除草剤) <sup>1)</sup>		
5	1,2,3-トリクロロプロパン		洗浄剤、可塑剤原料 <sup>1)</sup>		
6	4-ヒドロキシ安息香酸メチル		防カビ剤(化粧品、医薬用) <sup>1)</sup>		
7	ヒドロキノン		写真現像薬、ゴム薬品、染料中間体 <sup>1)</sup>		
8	フェノール*		原料(ビスフェノールA、アニリン、バークライト等合成樹脂)、中間体原料(医薬、染料、可塑剤中)、消毒剤 <sup>1)</sup>		
9	フルタミド(別名:2-メチル-N[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド)		医薬(抗アンドロゲン剤) <sup>1)</sup>		
10	アセトアルデヒド**		有機中間原料、防腐剤、溶剤、還元剤、医療用 <sup>1)</sup>		
11	二硫化炭素**		溶剤(ビスコースレーヨン、セロハン)、原料(殺虫剤、医薬)、ゴム加硫促進剤、浮遊選鉱剤、重金属捕捉剤 <sup>1)</sup>		
12	フェンバレーレート**		農薬(殺虫剤) <sup>1)</sup>		
13	過塩素酸**		分析用試薬、有機合成原料 <sup>1)</sup>		
14	グリホサート(製剤名:ラウンドアップ)**		農薬(除草剤) <sup>1)</sup>		
15	ニトロベンゼン**		アニリン原料、中間体(染料、香料) <sup>1)</sup>		
16	りん酸トリクレジル**		可塑剤、難燃剤、不燃性作動液、潤滑油添加剤 <sup>2)</sup>		
17	エチルベンゼン**		スチレンモノマー原料、有機合成原料、溶剤、ラッカーの希釈剤 <sup>1)</sup>		今回報告
18	3,4-ジクロロアニリン**		中間体(農薬、染料) <sup>1)</sup>		
19	2,4-ジニトロトルエン**		有機合成薬品、トルイジン原料、染料中間体 <sup>1)</sup>		
20	トリクロサン**		殺虫剤、樹脂添加剤、医薬部外品添加物(殺菌消毒剤) <sup>2)</sup>		

21	フタル酸ジイソブチル**	可塑剤 <sup>1)</sup>	
22	ベノミル** <sup>3)</sup>	農薬(殺菌剤) <sup>1)</sup>	

\*公共用水域水質測定対象物質

\*\*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

- 1) 化学工業日報社、16112の化学商品(2012)及びバックナンバー  
 2) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム(CHRIP)(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)  
 3) ベノミルについては、カルベンダジムとして測定し、ベノミルに換算していた。

付表2 平成25年度に信頼性評価の対象とした22物質

	名称	主な用途	
1	カルベンダジム(別名：メチルベンゾイミダゾール-2-イルカルバマート)	殺菌剤(失効農薬)、防カビ剤(ポリウレタンシーラント、紙、塗料、木材) <sup>1)</sup>	今回報告
2	酢酸2-エトキシエチル(別名：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート)	溶剤(塗料、インキ) <sup>1)</sup>	
3	ジクロロ酢酸**	有機合成原料、医薬原料 <sup>1)</sup>	
4	トリクロロ酢酸**	医薬原料、農薬(除草剤)、除蛋白質剤 <sup>1)</sup>	
5	フィプロニル***	農薬(殺虫剤) <sup>1)</sup>	
6	アクリロニトリル**	原料(合成繊維、合成ゴム、プラスチック) <sup>2)</sup>	評価実施中
7	塩化メチル**	冷媒、有機合成原料(医薬、農薬) <sup>1)</sup>	
8	1,2-ジクロロエタン*	塩ビモノマー、有機溶剤、原料(エチレンジアミン、合成樹脂) <sup>1)</sup>	
9	ジブロモクロロメタン**	中間体(医薬、農薬、殺菌剤、水処理剤) <sup>2)</sup>	
10	スピノサド***	農薬(殺虫剤) <sup>1)</sup>	
11	テブコナゾール***	農薬(殺菌剤) <sup>1)</sup>	
12	テブフェノジド***	農薬(殺虫剤) <sup>1)</sup>	
13	ブタクロール***	農薬(除草剤) <sup>1)</sup>	
14	2-プトキシエタノール(別名：エチレングリコールモノブチルエーテル)**	溶剤(塗料、印刷インキ、染料、農薬) <sup>1)</sup>	
15	フルオランテン	発光素子原料 <sup>2)</sup>	
16	プロシミドン***	農薬(殺虫剤) <sup>1)</sup>	
17	2-ブロモプロパン**	中間体(農薬、医薬) <sup>1)</sup>	
18	1-ブロモプロパン**	原料(医薬、農薬) <sup>1)</sup>	
19	1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン類	樹脂難燃剤 <sup>1)</sup>	
20	ペルフルオロドデカン酸	フッ素系界面活性剤 <sup>2)</sup>	
21	メチル-t-ブチルエーテル**	ガソリンのオクタン価向上剤 <sup>1)</sup>	
22	メトラクロール***	農薬(除草剤) <sup>1)</sup>	

\*公共用水域水質測定対象物質

\*\*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

\*\*\*農薬残留対策総合調査対象物質

- 1) 化学工業日報社、16313の化学商品(2013)及びバックナンバー  
 2) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム(CHRIP)(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)

付表3 平成26年度に信頼性評価の対象とした7物質

	名称	主な用途	
1	4-ノニルフェノール(分岐型)	界面活性剤、ゴム加硫促進剤の原料 <sup>1)</sup>	今回報告
2	4- <i>t</i> オクチルフェノール	油溶性フェノール樹脂、界面活性剤の原料 <sup>1)</sup>	
3	ビスフェノールA	エポキシ樹脂、ポリカーボネート、可塑性ポリエステル <sup>1)</sup> の原料	
4	スチレン	ポリスチレン樹脂、合成ゴムの原料 <sup>1)</sup>	評価実施中
5	4-ヒドロキシ安息香酸プロピル (別名：プロピルパラベン)	化粧品、医薬、食品等の保存料 <sup>1)</sup>	
6	エチレンジアミン四酢酸*	キレート化剤、繊維処理助剤、重金属の定量分析 <sup>1)</sup>	
7	オクタブロモジフェニルエーテル類	樹脂難燃剤 <sup>1)</sup> 、(ポリ臭素化ジフェニルエーテル類として)プラスチック製品等の難燃剤 <sup>2)</sup>	

\*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

1) 化学工業日報社、16514の化学商品(2014)及びバックナンバー

2) 環境省環境保健部環境安全課、化学物質環境実態調査－化学物質と環境  
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/index.html>

## II. 平成 26 年度及び平成 27 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

平成 26 年度及び平成 27 年度に信頼性評価を実施した 14 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表 2 に示した。

表 2 平成 26 年度及び平成 27 年度に信頼性評価を実施した 14 物質の評価結果

		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	その他
1	エチルベンゼン	—	—	—	—	—	—	○
2	3,4-ジクロロアニリン	—	—	—	—	—	—	○
3	2,4-ジニトロトルエン	—	—	—	—	—	—	○
4	トリクロサン	○	○	—	○	○	○	○
5	フタル酸ジイソブチル	○	—	—	○	—	—	—
6	ベノミル	○	○	—	○	—	—	○
7	カルベンダジム	—	—	○	—	○	○	○
8	酢酸 2-エトキシエチル	現時点では試験対象物質としない物質						
9	ジクロロ酢酸	—	—	—	—	—	—	○
10	トリクロロ酢酸	○	—	—	○	—	—	—
11	フィプロニル	—	—	—	○	○	○	○
12	4-ノニルフェノール(分岐型)	○	—	○	○	○	○	○
13	4- <i>t</i> オクチルフェノール	○	—	—	○	—	○	○
14	ビスフェノール A	○	○	○	○	—	○	○

○：既存知見から示唆された作用

### 1. 平成 26 年度及び平成 27 年度に実施した 14 物質の信頼性評価のまとめ

#### (1) 内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質(13 物質)

- \*エチルベンゼン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- \*3,4-ジクロロアニリン：動物試験の報告において、カイアシ類の変態率を低下させる作用を示すことが示唆されたため。
- \*2,4-ジニトロトルエン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。

- \* トリクロサン：動物試験の報告において、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、エストロゲン作用、プロゲステロン様作用を示すこと、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、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- \* フタル酸ジイソブチル：動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- \* ベノミル：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用を示すこと、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を示すことが示唆されたため。
- \* カルベンダジム：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—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アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- \* ジクロロ酢酸：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- \* トリクロロ酢酸：試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、または抗アンドロゲン作用を示すことが示唆されたため。
- \* フィプロニル：動物試験の報告において、甲状腺への作用、無脊椎動物の繁殖への影響を示すこと、試験管内試験の報告において抗アンドロゲン作用を示すこと、疫学的調査の報告において視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため。
- \* 4-ノニルフェノール(分岐型)：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生系への作用を示すことが示唆されたため。
- \* 4-*tert* オクチルフェノール：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖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、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生系への作用、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆されたため。
- \* ビスフェノール A：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖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、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、抗プロゲステロン作用、ステロイド産生への影響を示すことが示唆されたため。

**(2)現時点では試験対象物質としない物質(1物質)**

- \* 酢酸 2-エトキシエチル：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。

## X II. 4-ノニルフェノール(分岐型)

## 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ノニルフェノールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響(魚類)、生態影響(両生類)、生態影響(甲殻類)、生態影響(軟体動物等)、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生への影響、神経系への影響、免疫系への影響、副腎細胞への影響及び線維芽細胞への影響有無に関する報告がある。なお、健康影響、試験管内試験(エストロゲン作用)及び疫学的調査に関する報告については、記載していない。

ノニルフェノール:NP としては、CAS# 25154-52-3 (各種異性体混合物:NP)、CAS# 104-40-5 (*p*-異性体、直鎖型:*p-n*-NP)、CAS# 84852-15-3 (*p*-異性体混合物、分岐型:*p*-NP(branched))等が存在する。このうち、今回評価対象とする 4-ノニルフェノール(分岐型)に該当するのは CAS# 84852-15-3 である(該当する物質名に下線を付した。)

なお、この物質については、著者の記載とメーカーカタログでの記載が異なる場合が認められた。このような場合には、著者の記載を優先し、カッコ内にメーカーカタログでの記載を示した(試薬メーカーと規格については別紙参照)。また、4-ノニルフェノール(分岐型)と *p*-ノニルフェノール(分岐型)は、同義である。

なお、本物質の主な用途は、界面活性剤、ゴム加硫促進剤の原料である。

本物質は、平成 25 年度公共用水域水質測定結果(水生生物の保全に係る水質環境基準)の水質調査において検出されている。

## (1)生態影響(魚類)

## ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

③2 Seki ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、mixture of isomers、CAS#記載なし) 3.30±17.2、6.08±15.2、11.6±10.8、23.5±12.7、44.7±11.4µg/L の濃度(測定濃度)に孵化 12 時間未満齢から 60 日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、11.6µg/L 以上のばく露区で雄性比(組織学的検査)の低値、雄及び雌肝臓中ビテロゲン濃度の高値、間性の出現、23.5µg/L 以上のばく露区で雄性比(第二次性徴による)、体重の低値、44.7µg/L のばく露区で体長の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄肝臓中ビテロゲン濃度の高値、間性の出現が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

③7 Nozaka ら(2004)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、mixture of isomers、CAS#記載なし)

7.40±0.7、12.8±1.9、22.5±1.9、56.2±5.7、118±10.8µg/L の濃度(測定濃度)に約3ヶ月齢から21日間ばく露した雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、22.5µg/L以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(関東化学、mixture of isomers、CAS#記載なし) 7.40±0.7、12.8±1.9、22.5±1.9、56.2±5.7、118±10.8µg/L の濃度(設定濃度)に約3ヶ月齢から21日間ばく露した雌メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、118µg/Lのばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- ③⑨Jinら(2010)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 2.5、25µg/L の濃度(設定濃度)に約5ヶ月齢から21日間ばく露(20℃、12L-12D)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、25µg/Lのばく露区で肝臓中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- ④⑤Liら(2012)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 5、15、50、150、500µg/L の濃度(設定濃度)に15日間ばく露した幼若キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、50µg/L以上のばく露区で雄血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

④⑦Jin ら(2011)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 5、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に1ヶ月齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}\text{C}$ 、12L-12D)した雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄及び雌全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、雌全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、雌全身中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 5、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に4ヶ月齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}\text{C}$ 、12L-12D)した雌雄メダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄及び雌全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、雌全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 5、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に1日齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}\text{C}$ 、12L-12D)したメダカ(*O. latipes*)卵稚魚への影響が検討されているが、全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、全身中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

④⑧Jin ら(2009)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 10、25、50、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に受精0日後から3日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、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 10、25、50、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に受精4日後から7日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、全身中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 10、25、50、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に5ヶ月齢から7日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 10、25、50、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に受精17日後から7日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されているが、全身中ビテロゲニン1 mRNA 相対発現量、全身中ビテロゲニン2 mRNA 相対発現量、全身中エス

トロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、全身中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、全身中ビテロゲニン 1 mRNA 相対発現量、全身中ビテロゲニン 2 mRNA 相対発現量の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- ⑤⑩ Lee ら(2002)によって、ノニルフェノール(Aldrich, mixture of ring and chain isomers と思われる。CAS#記載なし) 5、50、100、200、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 144 時間ばく露した成熟雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ g/L 以上のばく露区で肝臓中コリオゲニン L mRNA 発現、100 $\mu$ g/L 以上のばく露区で肝臓中コリオゲニン H mRNA 発現が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓中コリオゲニン L mRNA 発現、肝臓中コリオゲニン H mRNA 発現が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- ⑤⑪ van den Belt ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(Acros, mixture of isomers, CAS#記載なし) 20、100、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 3 週間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Acros, mixture of isomers, CAS#記載なし) 20、100、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 3 週間ばく露した成熟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、500 $\mu$ g/L のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験動物の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- ⑥⑫ Yamaguchi ら(2005)によって、ノニルフェノール(Aldrich, technical grade, mixture and ring and

chain isomers、CAS#記載なし) 50、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 8 時間ばく露した成熟雄メダカ (*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu$ g/L のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲン II mRNA 相対発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲン II mRNA 相対発現量の高値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。  
想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

#### ○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

① Xu ら(2013)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 0.1、1、10、100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に孵化 4 時間後から 164 時間後までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)での免疫応答及び酸化ストレス応答関連遺伝子発現(全身中)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ g/L 以上のばく露区で TRAF6 mRNA 相対発現量の低値、Nrf2 mRNA 相対発現量、IFN $\gamma$  mRNA 相対発現量、IL1 $\beta$  mRNA 相対発現量、IL10 mRNA 相対発現量、CC-chemokine mRNA 相対発現量、CXCL-cle mRNA 相対発現量、MyD88 mRNA 相対発現量、SARM mRNA 相対発現量、IRAK4 mRNA 相対発現量の高値、1、100 $\mu$ g/L のばく露区で Mx mRNA 相対発現量の高値、10 $\mu$ g/L 以上のばく露区で細胞内亜硝酸合成酵素濃度、iNOS mRNA 相対発現量、細胞内活性酸素濃度の高値、100 $\mu$ g/L 以上のばく露区で細胞内亜硝酸濃度、Keap1 mRNA 相対発現量、TNF $\alpha$  mRNA 相対発現量、TLR3 mRNA 相対発現量、TRIF mRNA 相対発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、TRAF6 mRNA 相対発現量の低値、Nrf2 mRNA 相対発現量、IFN $\gamma$  mRNA 相対発現量、IL1 $\beta$  mRNA 相対発現量、IL10 mRNA 相対発現量、CC-chemokine mRNA 相対発現量、CXCL-cle mRNA 相対発現量、MyD88 mRNA 相対発現量、SARM mRNA 相対発現量、IRAK4 mRNA 相対発現量の高値等が認められたが、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定されるメカニズム：免疫毒性

① Miles-Richardson ら(1999)によって、4-tertノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) 0.05、0.16、0.4、1.6、3.4 $\mu$ g/L の濃度(測定濃度)に 42 日間(繁殖期開始に相当する 6~7 月にかけて)ばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、1.6 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄精巣の組織病理学的損傷重篤度スコアの高値が認められた。なお、雄生存率、雌生存率、雄第二次性徴(nuptial tubercle 直径)、雄第二次性徴(fat pad

厚)、雌卵巢の卵胞ステージには影響は認められなかった。

なお、4-tertノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) 0.09、0.1、0.33、0.93、2.4 $\mu$ g/Lの濃度(測定濃度)に42日間(繁殖期終了に相当する9~10月にかけて)ばく露したファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響が検討されているが、雄精巣の組織病理学的損傷重篤度スコア、雄生存率、雌生存率、雄第二次性徴(nuptial tubercle 直径)、雄第二次性徴(fat pad 厚)、雌卵巢の卵胞ステージには影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験方法(流水式ばく露速度等)の詳細な記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄精巣の組織病理学的損傷重篤度スコアの高値が認められたが、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定されるメカニズム：不明

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

④ Nimrod と Benson(1998)によって、ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#84852-15-3) 0.54 $\pm$ 0.19、0.77 $\pm$ 0.29、1.93 $\pm$ 0.81 $\mu$ g/Lの濃度(測定濃度)に5~8日齢から28日間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響(ばく露開始から56日後までを発達期、ばく露開始から83日後までを繁殖期とし非ばく露にて飼育継続)が検討されている。その結果として、0.54 $\mu$ g/Lのばく露区で日毎産卵数(繁殖期)の高値、0.77 $\mu$ g/Lのばく露区で雄性比(発育期終了時)の高値が認められた。なお、生存率(ばく露、発育期、繁殖期終了時)、雄及び雌体長(ばく露、発育期終了時)、雄及び雌体重(発育期終了時)、雄及び雌生殖腺体指数(発育期、繁殖期終了時)、受精率(繁殖期)、孵化率(繁殖期)には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、日毎産卵数、雄性比の高値について、濃度依存性がなく、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

⑤ Shioda と Wakabayashi (2000)によって、ノニルフェノール(東京化成、 $p$ -体： $\sigma$ -体=9：1の混合物。CAS#記載なし) 0.03、0.1、0.3 $\mu$ M(=66.6、22.0、66.0 $\mu$ g/L)の濃度(設定濃度)に2週間ばく露した成熟雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されているが、総産卵数、孵化率には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないこと

から、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、総産卵数、孵化率には影響が認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

#### ※参考 生態影響(魚類)(今回評価対象としなかった文献)

②Schoenfuss ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Schenectady International、technical grade とと思われる。CAS#記載なし) 0.15、0.25、0.63、3.2 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に8ヶ月齢から最長28日間ばく露した雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響(ばく露終了から7日間の非ばく露期間中の産卵誘導試験を実施)が検討されている。その結果として、0.15 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で営巣能の高値(0.25 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区では低値)が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Schenectady International、technical grade とと思われる。CAS#記載なし) 0.3、5、11、15 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に9ヶ月齢から最長28日間ばく露した雄ファットヘッドミノー(*P. promelas*)への影響(ばく露終了から7日間の非ばく露期間中の産卵誘導試験を実施)が検討されている。その結果として、0.3 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で営巣能の高値(11 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区では低値)、15 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中ビテロゲン濃度の高値(ばく露開始7、14日後)が認められた。

③Kwak ら(2001)によって、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 0.2、2、20 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に23日齢から60日間ばく露したカダヤシ科の一種ソードテール(*Xiphophorus helleri*)への影響が検討されている。その結果として、2 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でソード長の低値が認められた。

また、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 4、2.0、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に72時間ばく露したカダヤシ科の一種ソードテール(*X. helleri*)成熟雄への影響が検討されている。その結果として、4 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣細胞の細胞膜損傷によるアポトーシス発生率の高値、肝臓中ビテロゲニン mRNA 発現、精巣細胞でのアポトーシス発生(細胞染色法による確認)、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣損傷(組織病理学検査による確認)が認められた。

⑤Harris ら(2001)によって、4-ノニルフェノール(Acros Organics、isomeric mixture、CAS#記載なし) 0.7 $\pm$ 0.4、8.3 $\pm$ 0.9、85.6 $\pm$ 2.7 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に約2年齢から18週間ばく露した雌ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、0.7 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、下垂体中卵胞刺激ホルモン mRNA 相対発現量の低値、8.3 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で下垂体中卵胞刺激ホルモン発現量、下垂体中黄体形成ホルモン mRNA 相対発現量の低値、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、85.6 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で下垂体中黄体形成ホルモン発現量、血漿中17 $\beta$ -エストラジオール濃度、生殖腺体指数の低値、肝臓体指数の高値が認められた。

⑥Zhang ら(2008)によって、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 1、10、50、100、200 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に21日間ばく露したカマツカ亜科の一種(*Gobiocypris rarus*)成熟雌への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上の

ばく露区で卵中カテプシンD活性の低値、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で卵中活性酸素種濃度、卵中蛋白質カルボニル濃度、絨毛膜中蛋白質カルボニル濃度の高値、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で卵中SOD活性、絨毛膜中脂質濃度、絨毛膜中蛋白質濃度の低値、卵中過酸化脂質濃度の高値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で卵中グルタチオン濃度の低値、絨毛膜中過酸化脂質濃度の高値が認められた。

- ⑦Schwaiger ら(2002)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomersと思われる。CAS#記載なし) 1、10 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に3ヶ年齢から約4ヶ月間(産卵期前に相当する7、8、9、10月に月毎10日間、合計40日間)ばく露したニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)F<sub>0</sub>への影響(最終ばく露終了後3日後に剖検)が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄血漿中ビテロゲニン濃度、ばく露後人工受精卵の発眼卵前死亡率の高値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区でばく露後人工受精卵の孵化率の低値が認められた。

また更に、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomersと思われる。CAS#記載なし) 10 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)にばく露したニジマス(*O. mykiss*)F<sub>1</sub>への影響(上記F<sub>0</sub>が産卵、人工受精卵から3ヶ年齢まで非ばく露条件にて飼育)が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄血漿中17 $\beta$ エストラジオール濃度、雌血漿中ビテロゲニン濃度、雌血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。

- ⑧Burkhardt-Holm ら(2000)によって、4-*p*-ノニルフェノール(Hüls、technical、CAS#記載なし) 1、10 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に3ヶ年齢から約4ヶ月間(産卵期前に相当する7、8、9、10月に月毎10日間、合計40日間)ばく露したニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で上皮粘膜細胞における巨大又は変形ミトコンドリア数の高値が認められた。

- ⑨Ashfield ら(1998)によって、4-*tert*-ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers)と思われる。CAS#記載なし) 1、10、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に0日齢から22日間ばく露したXX型雌ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響(ばく露後、更に非ばく露条件にて最長86日間飼育)が検討されている。その結果として、1、50 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体重(108日齢)の低値が認められた。

また、4-*tert*-ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers)と思われる。CAS#記載なし) 1、10、30 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に0日齢から35日間ばく露したXX型雌ニジマス(*O. mykiss*)への影響(ばく露後、更に非ばく露条件にて最長431日間飼育)が検討されている。その結果として、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長(150日齢)、体重(150、220、300、466日齢)の低値(ただし、10 $\mu\text{g/L}$ 区では466日齢で有意な高値)、生殖腺体指数(466日齢)の高値が認められた。

- ⑩Mochida ら(2004)によって、*p*-ノニルフェノール(関東化学、CAS#記載なし) 0.11、0.18、1.29、6.37 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に3週間ばく露した雌雄マハゼ(*Acanthogobius flavimanus*)への影響が検討されている。その結果として、1.29 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巢中ユビキチンC末端ヒドロラーゼ mRNA 相対発現量の低値、6.37 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中ビテロゲニン(-320及び-530)の検出が認められた。

- ⑫Zhang ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 1.9 $\pm$ 0.4、10.8 $\pm$ 1.6、51.9 $\pm$ 5.7、256.3 $\pm$ 25.9、1,130.6 $\pm$ 198.9 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に約9ヶ月齢から21日間ばく露したカマツカ亜科の一種(*Gobiocypris rarus*)雌雄への影響が検討されている。そ

- の結果として、1.9 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄精巢中 *dmrt* (doublesex と MAB-3 に関連する転写因子)mRNA 相対発現量の低値、10.5 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄肝臓中ピテロゲニン mRNA 相対発現量の高値、1,130.6 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雌肝臓中ピテロゲニン mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ⑬Wu ら(2012)によって、4-ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1  $\mu\text{M}$ (=2.20、22.0、220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に受精後 21 日目から 3 日間ばく露したカマツカ亜科の一種 (*Gobiocypris rarus*)(雌雄混合と思われる)への影響が検討されている。その結果として、0.01、0.1 $\mu\text{M}$ (=2.20、22.0 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区でピテロゲニン mRNA 相対発現量、透明帯 B 蛋白質 1 mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ⑭Zha ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 4.52 $\pm$ 0.83、9.13 $\pm$ 1.03、18.53 $\pm$ 2.33 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に約 9.5 ヶ月齢から 21 日間ばく露したカマツカ亜科の一種(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、4.52 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄血漿中ピテロゲニン濃度、雄腎臓体指数、腎臓病巣発生率(雌雄混合)の高値、9.13 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌腎臓体指数、肝臓病巣発生率(雌雄混合)の高値、9.13 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄生殖腺体指数の高値、18.53 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄精巢卵出現率の高値が認められた。
- ⑮Kortner ら(2009)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 5、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に 72 時間ばく露した未成熟タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、脳中アロマターゼ比活性の低値、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中ピテロゲニン濃度、肝臓中ピテロゲニン mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ⑯Meucci と Arukwe (2006)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 5、15、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に 7 日間ばく露した未成熟タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、肝臓中ピテロゲニン mRNA 相対発現量、肝臓中透明帯蛋白質 mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、脳中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量、脳中 P450 アロマターゼ B mRNA 相対発現量の高値、15 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中ピテロゲニン濃度の高値、15 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で脳中 P450 アロマターゼ A mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ⑰Meucci と Arukwe(2006)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 5、15、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に 7 日間ばく露した未成熟タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中 *CYP3A* mRNA 相対発現量、肝臓中プレグナン X 受容体 mRNA 相対発現量の高値、肝臓中芳香族炭化水素受容体 mRNA 相対発現量の高値(ばく露 3 日後では低値)、肝臓中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量の高値(ばく露 3 日後では低値、また 50 $\mu\text{g/L}$ 区では低値)が認められた。
- ⑱Arukwe ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 5、15、50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に 7 日間ばく露した未成熟タイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で脳中 *CYP3A* mRNA 相対

発現量の高値、5 µg/L のばく露区で脳中 *CYP11B* mRNA 相対発現量の低値(15µg/L 区では有意な高値)、脳中 *P450scc* mRNA 相対発現量の高値、5、15µg/L 以上のばく露区で脳中 *CYP11a* mRNA 相対発現量の高値、15µg/L のばく露区で脳中 *StAR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

- ⑱ Meucci と Arukwe (2005)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixtureと思われる。CAS#記載なし) 5、15、50µg/L の濃度(設定濃度)に 7 日間ばく露した未成熟タイセイヨウサケ (*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、5 µg/L 以上のばく露区で血漿中透明体蛋白質濃度、表面粘液中透明体蛋白質濃度の高値、15µg/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲン濃度、表面粘液中ビテロゲン濃度の高値が認められた。
- ⑳ Knoebl ら(2004)によって、*p*-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) 0.64、5、12、23、43µg/L の濃度(測定濃度)に 13 日間ばく露した成熟雄シープヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus*)への影響が検討されている。その結果として、5 µg/L 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲン 1 mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲン 2 mRNA 相対発現量、肝臓中透明体蛋白質 2 mRNA 相対発現量、肝臓中透明体蛋白質 3 mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ㉑ Hemmer ら(2001)によって、*p*-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) 0.64±0.06、5.38±0.45、11.81±1.09、23.27±3.61、42.67±5.10µg/L の濃度(測定濃度)に 42 日間ばく露した成熟雄シープヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus*)への影響が検討されている。その結果として、5.38µg/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められた。
- ㉒ Hemmer ら(2002)によって、*p*-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) 5.60±1.14、59.64±13.00µg/L の濃度(測定濃度)に 16 日間ばく露した成熟雄シープヘッドミノー (*Cyprinodon variegatus*)への影響が検討されている。その結果として、59.9µg/Lµg/L のばく露区で血漿中ビテロゲン濃度、肝臓中ビテロゲン mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- ㉓ Lerner ら(2007)によって、4-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS# 84852-15-3) 6.5±1.1µg/L の濃度(測定濃度)に孵化 21 日後から最長 13 ヶ月間ばく露したタイセイヨウサケ (*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、1年後の血漿中インシュリン様成長因子 1 濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度(1年後)、血漿中塩素イオン濃度(1年後、ストレス刺激 3 時間処理)、血漿中コルチゾール濃度(1年後、ストレス刺激 3 時間処理)の低値、累積死亡率(81 日後)の高値が認められた。
- ㉔ Lerner ら(2007)によって、4-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS# 84852-15-3) 6.9±0.5、73.9±9.4µg/L の濃度(測定濃度)に 21 日間ばく露したタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、6.9µg/L 以上のばく露区で血漿中コルチゾール濃度(基底状態及びストレス刺激 3 時間後)の高値、73.9µg/L のばく露区で血漿中ナトリウムイオン濃度(淡水中基底状態)の低値、血漿中塩素イオン濃度(海水中 24 時間後)、雄及び雌血漿中ビテロゲン濃度の高値が認められた。
- ㉕ Yokota ら(2001)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、isomeric mixture、CAS#記載なし) 4.2±1.6、8.2±3.7、17.7±3.4µg/L の濃度(測定濃度)に受精 24 時間以内から孵化 104 日後までばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)F<sub>0</sub>への影響が検討されている。その結果として、8.2µg/L 以上のばく露区で雌生殖腺体指数の高値が認められた。

また更に、4-ノニルフェノール(関東化学、isomeric mixture、CAS#記載なし) 4.2±1.6、8.2±3.7、17.7±3.4µg/Lの濃度(測定濃度)に受精24時間以内(上記F<sub>0</sub>が産卵)から孵化60日後までばく露したメダカ(*O. latipes*)F<sub>1</sub>への影響が検討されている。その結果として、17.7µg/Lのばく露区で雌生雄性比の低値、精巣卵発生率の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(関東化学、isomeric mixture、CAS#記載なし) 4.2±1.6、8.2±3.7、17.7±3.4、51.5±7.1µg/Lの濃度(測定濃度)に受精24時間以内から孵化60日後までばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、17.7µg/L以上のばく露区で孵化後累積死亡率の高値、51.5µg/L以上のばく露区で雄性比の低値、精巣卵発生率の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(関東化学、isomeric mixture、CAS#記載なし) 4.2±1.6、8.2±3.7、17.7±3.4、51.5±7.1、183µg/Lの濃度(測定濃度)に受精24時間以内から孵化までばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、183µg/Lのばく露区で孵化率、swim-up行動不全率の低値が認められた。

②⑥Huangら(2010)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、100µg/Lの濃度(設定濃度)に4週間ばく露したニルティラピア(*Oreochromis niloticus*)(成熟雄と思われる)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L以上のばく露区で精巣中エストロゲン受容体 $\alpha$ mRNA相対発現量の高値、10µg/Lのばく露区で精巣中エストロゲン受容体 $\beta$ 2mRNA相対発現量の低値が認められた。

②⑦ArukweとRoe(2008)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixtureと思われる。CAS#記載なし) 10、60µg/Lの濃度(設定濃度)に10日間ばく露したタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 $\alpha$ mRNA相対発現量、肝臓及び表皮中エストロゲン受容体 $\beta$ mRNA相対発現量、肝臓中ピテロゲニンmRNA相対発現量、肝臓中透明帯蛋白質mRNA相対発現量の高値、10µg/Lのばく露区で表皮中エストロゲン受容体 $\alpha$ mRNA相対発現量の低値、血漿中透明帯蛋白質濃度の高値、60µg/Lのばく露区で表皮中透明帯蛋白質mRNA相対発現量、血漿中ピテロゲニン濃度の高値が認められた。

②⑧Zhaら(2007)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 3、10、30µg/Lの濃度(設定濃度)に約7ヶ月齢から28日間ばく露したカマツカ亜科の一種(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L以上のばく露区で雄生殖腺体指数、雄血漿中ピテロゲニン濃度の高値、30µg/Lのばく露区で雄精巣卵出現率の高値が認められた。

②⑨Ishibashiら(2006)によって、4-ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 10、50、100µg/Lの濃度(設定濃度)に21日間ばく露した成熟メダカ(*Oryzias latipes*)F<sub>0</sub>への影響(産卵後、F<sub>1</sub>にはばく露せず最長90日齢まで飼育)が検討されている。その結果として、10、50µg/Lのばく露区で雄肝臓中ピテロゲニンの高値、50µg/Lのばく露区で雄肝臓体指数の高値、100µg/Lのばく露区で総産卵数、受精率、孵化率(F<sub>1</sub>)の低値、雌肝臓体指数の高値、孵化(F<sub>1</sub>)までの所要日数の遅延が認められた。

③⑩LiとWang(2005)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 10、60、150µg/Lの濃度(設定濃度)に21日間ばく露した成熟雄グッピー(*Poecilia reticulata*)への影響が検討されている。その結果として、10µg/L以上のばく露区で血漿中ピテロゲニン濃度の高値が認められた。

- ③①Weber ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、30、100 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に孵化2日後から60日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、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣繊維化重篤度、腎臓間質内核凝縮細胞数有意な高値、10、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で腎細管内核凝縮細胞数の高値、30 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣内無細胞面積率、卵胞直径(卵原細胞期、前卵黄形成期、卵黄形成期及び排卵前期)の高値、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で精巣内核凝縮細胞数の高値、卵巣内卵胞の発達 Stage の遅延、精巣内生殖細胞の発達 Stage の遅延が認められた。
- ③③Shelley ら(2012)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 2.8、18 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に4日間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、18 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓体指数の高値が認められた。
- また、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 18 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に4日間ばく露した幼若ニジマス(*O. mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、白血球に占めるリンパ球率の高値が認められた。
- また、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomers とと思われる。CAS#記載なし) 18 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に14日間ばく露した幼若ニジマス(*O. mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、*Listonella anguillarum* 感染条件下での累積死亡率の高値が認められた。
- ③④Foran ら(2000)によって、p-ノニルフェノール(Schenectady International、technical grade、CAS#記載なし) 20 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に4日間ばく露した成熟雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響(ばく露後、更に非ばく露で5日間飼育)が検討されている。その結果として雄肝臓中ビテロゲン発現量の高値が認められた。
- ③⑤Ruggeri ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 0.1 $\mu\text{M}$ (=22.0 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に3週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、血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。
- ③⑥Willey と Krone (2001)によって、ノニルフェノール(Chem Service、technical grade CAS#記載なし) 0.1 $\mu\text{M}$ (=22.0 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に受精2~2.5時間後(64~256細胞期)から10日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、体節毎の始原生殖細胞数の変動が認められた。
- ③⑧Kang ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、isomeric mixture、CAS#記載なし) 24.8 $\pm$ 1.6、50.9 $\pm$ 2.2、101 $\pm$ 4.1、184 $\pm$ 30.0 $\mu\text{g/L}$  の濃度(測定濃度)に21日間ばく露した成熟雌雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、24.8 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣卵の出現、50.9 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄及び雌肝臓中ビテロゲニン濃度の高値、101 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産卵数の低値、雄肝臓体指数の高値、184 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄生殖腺体指数、卵受精率の低値が認められた。
- ④⑩Cionna ら(2006)によって、ノニルフェノール(Fluka、mixture of isomers with differently branched nonyl side chains、CAS#記載なし) 25、100、1,000 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に48時間ば

く露したボラ科の一種(*Liza aurata*)幼若個体への影響が検討されている。その結果として、25µg/L以上のばく露区で肝臓中 *CYP1A1* mRNA 相対発現量、肝臓中 EROD 比活性の低値が認められた。

- ④①Larsen ら(2006)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 29±3µg/L の濃度(測定濃度)に3週間ばく露した幼若タイセイヨウダラ(*Gadus morhua*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中ビテロゲニン濃度(雌雄混合)、血漿中透明帯蛋白質濃度(雌雄混合)の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 29±3µg/L の濃度(測定濃度)に3週間ばく露した幼若イシビラメ(*Scophthalmus maximus*)への影響(雌雄混合)が検討されている。その結果として、血漿中ビテロゲニン濃度、血漿中透明帯蛋白質濃度の高値が認められた。

- ④②Hill と Janz (2003)によって、4-ノニルフェノール(Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、30、100µg/L の濃度(設定濃度)に孵化2日後から60日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、30µg/L 以上のばく露区で精巣卵の出現、100µg/L のばく露区で60日齢雄性比の低値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、30、100µg/L の濃度(設定濃度)に孵化2日後から60日間ばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)の産卵への影響(ばく露後、更に非ばく露で60飼育し120~160日後に交配試験)が検討されている。その結果として、100µg/L のばく露区で孵化率、孵化後遊泳率の低値が認められた。

- ④③Bhattacharya ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 0.17、0.34、0.68µM(=37、75、150µg/L)の濃度(設定濃度)に14日間ばく露したコイ科の一種ロージー・バルブ(*Puntius conchonius*)成熟個体への影響が検討されている。その結果として、0.17µM(=37µg/L)以上のばく露区で肝臓中アルカリ性ホスファターゼ活性の高値、0.17、0.34µM(=37、75µg/L)のばく露区で肝臓中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、肝臓中アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、鰓中アルカリ性ホスファターゼ活性の高値(0.68µM では低値)、0.17µM(=37µg/L)のばく露区で鰓中アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の高値(0.68µM では低値)、0.17µM(=37µg/L)のばく露区で鰓中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の高値(0.34、0.68µM 区では低値)、0.34µM(=75µg/L)のばく露区で腎臓中アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、腎臓中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の高値(0.68µM では低値)、0.68µM(=150µg/L)のばく露区で腎臓中アルカリ性ホスファターゼ活性の高値が認められた。

- ④④El-Sayed ら(2014)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS# 84852-15-3) 40、60、100µg/L の濃度(設定濃度)に4週間ばく露した成熟雌ナイルティラピア(*Oreochromis niloticus*)への影響が検討されている。その結果として、40、60µg/L のばく露区で血漿中17βエストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、60µg/L 以上のばく露区で卵母細胞最大直径、生殖腺体指数の低値、100µg/L のばく露区で血漿中11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。

- ④⑤Sayed ら(2012)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 50、80、100µg/L の濃度(設定濃度)に15日間ばく露したヒレナズ科の一種アフリカンクララ(*Clarias gariepinus*)成熟個体への影響が検討されている。その結果として、50µg/L 以上のばく露区で雄及び雌生殖腺

体指数、雄及び雌血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、雌血漿中サイロキシン濃度、雄血漿中テストステロン濃度の低値、雄及び雌血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、雄血漿中黄体形成ホルモン濃度の高値、80 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄及び雌血漿中トリヨードサイロニン濃度、雄及び雌血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、雄血漿中サイロキシン濃度、雌血漿中テストステロン濃度の低値、100 $\mu$ g/L のばく露区で雌血漿中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

④9 Yang ら(2006)によって、ノニルフェノール(Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 0.1、1、10、50、100、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に3週間ばく露した成熟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、50 $\mu$ g/L のばく露区で産卵の卵殻厚の低値、500 $\mu$ g/L のばく露区で生殖腺体指数の低値が認められた。

また、ノニルフェノール(Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 0.1、1、10、50、100、500 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に3週間ばく露した成熟雌ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L のばく露区で全身中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

⑤1 Gray と Metcalfe (1997)によって、4-ノニルフェノール(Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、50、100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に孵化1~2日後から3ヶ月間ばく露したメダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄の精巣卵発生率の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で雄性比の高値が認められた。

⑤2 Kinnberg ら(2000)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture、CAS#記載なし) 80、640、960、1,280 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に28日間ばく露したカダヤシ科の一種サザンプラティフィッシュ(*Xiphophorus maculatus*)成熟雄への影響が検討されている。その結果として、80 $\mu$ g/L 以上のばく露区で精巣の組織病理学的異常所見が認められた。

⑤3 Chen ら(2008)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 1、10、100、200 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に7日間ばく露した成熟雌雄インドメダカ(*Oryzias melastigma*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雌肝臓中コリオゲニン H mRNA 相対発現量、雌肝臓中コリオゲニン L mRNA 相対発現量、雄肝臓中コリオゲニン H mRNA 相対発現量、雄肝臓中コリオゲニン L mRNA 相対発現量の高値が認められた。

⑤4 Cardinali ら(2004)によって、ノニルフェノール(Fluka、technical mixture と思われる。CAS#記載なし) 100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に5日未満齢から90日間ばく露した雌雄グッピー(*Poecilia reticulata*)への影響が検討されている。その結果として、雄性比の低値、雄及び雌の生殖腺体指数、雄及び雌の肝臓体指数、雄及び雌の肝臓中ビテロゲニン mRNA 相対発現量の高値が認められた。

⑤6 Weber ら(2002)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、reagent grade、CAS#記載なし) 100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に4ヶ月齢から6週間ばく露した成熟雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、精巣でのアポトーシス細胞発生率の高値が認められた。

⑤7 LiMH ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Riedel-de Haën = Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 150、300 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に4日間ばく露したグッピー(*Poecilia reticulata*)への影響が検討されている。その結果として、150 $\mu$ g/L 以上のばく露区で筋肉中コリンエステラーゼ活性の低値が認められた。

⑤8 Tanaka と Grizzle (2002)によって、*p*-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載

なし) 150、300 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に孵化 9 時間後から 60 日間ばく露したカダヤシ目の一種 (*Kryptolebias marmoratus*)への影響(ばく露後、更に非ばく露で 20 日間飼育)が検討されている。その結果として、150 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で卵胞が発達した個体率の低値、300 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で精巣組織が発達した個体率、生殖腺内腔が発達した個体率の低値が認められた。

59Palermo ら(2012)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 0.01、1  $\mu\text{M}$ (=0.220、220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に 3 日間ばく露したササウシノシタ科の一種ドーバーソール(*Solea solea*)幼若個体への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度、肝臓中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の高値が認められた。

60Chandrasekar ら(2010)によって、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 1 $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に 48 時間ばく露した成熟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、肝臓中エストロゲン受容体 1 mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 2a mRNA 相対発現量の低値、精巣中エストロゲン受容体 2a mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 1 $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に 48 時間ばく露した成熟雌ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されているが、肝臓、脳及び卵巣中エストロゲン受容体 1 mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 2a mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 2b mRNA 相対発現量には影響が認められなかった。

61Soverchia ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 1、10 $\mu\text{M}$ (=220、2,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に 3 週間ばく露した幼若キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で血漿中アンドロゲン類(テストステロン、5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン、11-ケトテストステロン、5 $\beta$ ジヒドロテストステロン)濃度濃度の低値、血漿中 17 $\beta$ エストラジオール濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、肝臓中エストロゲン受容体  $\beta$ 1 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

62van den Belt ら(2004)によって、4-ノニルフェノール(Acros、CAS#記載なし) 0.14、0.57、1.13、2.27 $\mu\text{M}$ (=31、126、249、500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に 3 週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、1.13 $\mu\text{M}$ (=249 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値、2.27 $\mu\text{M}$ (=500 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で生殖腺体指数の低値が認められた。

63Senthil Kumaran ら(2011)によって、ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#84852-15-3) 250、500、750、1,000 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 7 日間ばく露したヒレナマズ科の一種アフリカンクララ(*Clarias gariepinus*)成熟個体への影響が検討されている。その結果として、250 $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で血漿中コルチゾール濃度の高値が認められた。

64Kirby ら(2007)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 33、100、330 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 10 日間ばく露したヌマガレイ属の一種ヨーロッパヌマガレイ(*Platichthys flesus*)への影響が検討されている。その結果として、330 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

66Raldua と Babin (2009)によって、4-ノニルフェノール(Riedel-de Haën = Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 2.3 $\mu\text{M}$ (=506 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に孵化 2 日後から 3 日間ばく露したゼブラフィッシュ

ユ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、甲状腺濾胞におけるサイロキシン免疫蛍光発現強度の低値が認められた。

67Duffy ら(2014)によって、4-ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 881.4、8,814、88,140 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)にスマルト期に96時間ばく露したタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)への影響が検討されている。その結果として、881.4、88,140 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値、8,814 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 881.4、8,814、88,140 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に孵化約10日前の胚、卵稚仔、卵黄嚢吸収から約1ヶ月後の摂食稚魚の各段階で96時間ばく露したタイセイヨウサケ(*S. salar*)への影響が検討されている。その結果として、8,814 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で全身中ビテロゲニン mRNA 相対発現量(卵稚仔期及び摂食稚魚期)の高値、88,140 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度(摂食稚魚期)の高値が認められた。

68Hallgren と Olsen(2010)によって、4-ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 0.7 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に12~14日間ばく露した成熟雌雄グッピー(*Poecilia reticulata*)への影響が検討されているが、雄及び雌脳中アロマターゼ比活性認には影響が認められなかった。

また、4-ノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 50 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に12~14日間ばく露した成熟雌雄グッピー(*P. reticulata*)への影響が検討されているが、雄及び雌脳中アロマターゼ比活性認、雄及び雌生殖腺体指数、雄及び雌肝臓体指数には影響が認められなかった。

69Kobayashi ら(2005)によって、*p*-ノニルフェノール(片山化学工業=Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 500 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に12日間ばく露した成熟雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されているが、肝臓中ビテロゲニン濃度、精巣中ビテロゲニン濃度には影響が認められなかった。

70Villeneuve ら(2002)によって、4-ノニルフェノール(Schenectady International、CAS#記載なし) <0.05、0.58 $\pm$ 0.07、1.51 $\pm$ 0.17、5.36 $\pm$ 0.57 $\mu\text{g/L}$ の濃度(測定濃度)に2~3年齢から28~31日間ばく露した成熟雄コイ(*Cyprinus carpio*)への影響が検討されているが、血漿中17 $\beta$ エストラジオール濃度、血漿中テストステロン濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、精巣、肝臓、脳、鰓の組織病理学的検査には影響が認められなかった。

## (2)生態影響(両生類)

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

④Fort と Stover (1997)によって、ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 10、25、50、75、100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に Nieuwkoop-Faber Stage 60 から 66 まで約14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、50 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で Stage 63 から 66 にかけての尾吸収の早期化が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度及び試験動物の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、Stage 63 から 66 にかけての尾吸収の早期化が認められたことから、内分泌

かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定されるメカニズム：甲状腺ホルモン様作用

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Park ら(2010)によって、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers と思われる。CAS#記載なし) 0.1、1  $\mu\text{M}$ (=22.0、220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に受精 2 時間後から最長受精 24 時間後までばく露したチョウセンスズガエル(*Bombina orientalis*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{M}$ (=22.0 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で尾部黒色素胞直径、体長(216 時間後)の低値、1  $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で尾部黒色素胞数(単位面積当)、死亡率の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers と思われる。CAS#記載なし) 0.1、1  $\mu\text{M}$ (=22.0、220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に受精 25 日後(Nieuwkoop-Faber Stage 53 に相当)から 7 日間ばく露したチョウセンスズガエル(*B. orientalis*)への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で尾の増加長の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers と思われる。CAS#記載なし) 0.1、1  $\mu\text{M}$ (=22.0、220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に受精 25 日後(Nieuwkoop-Faber Stage 53 に相当)から 7 日間ばく露したチョウセンスズガエル(*B. orientalis*)への影響(最初の 1 日間のみトリヨードサイロニン 50nM 共存下)が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=220 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で尾の短縮長の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないこと及び野外で採集した動物を使用しているため、再現性に疑問が残り、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定されるメカニズム：不明

③Kloas ら(1999)によってノニルフェノール(Sigma Aldrich、CAS#記載なし) 0.01、0.1 $\mu\text{M}$ (=2.20、22.0 $\mu\text{g/L}$ )の濃度(設定濃度)に Nieuwkoop-Faberstage38/40 から 12 週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、0.1 $\mu\text{M}$ (=22.0 $\mu\text{g/L}$ )のばく露区で雄性比の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度及び試験方法(餌の種類等)の詳細な記載がないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

※参考 生態影響(両生類)(今回評価対象としなかった文献)

- ①Yang ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 2、20、200 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 5 日齢から 60 日間ばく露したトノサマガエル(*Rana nigromaculata*)への影響が検討されているが。その結果として、2  $\mu\text{g/L}$  以上のばく露区で全身中テストステロン濃度、全身中ビテロゲニン濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値が認められた。
- ⑤Selcer と Verbanic (2014)によって、ノニルフェノール(Chem Service、CAS#記載なし) 1,000 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 20 日間ばく露した成熟雄ヒョウガエル(*Rana pipiens*)への影響が検討されているが、血漿中ビテロゲニン濃度には影響が認められなかった。
- ⑥Matsumura ら(2005)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 10、50、100 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 14 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が、血漿中ビテロゲニン濃度には影響が認められなかった。

※参考 (3)生態影響(甲殻類)(今回評価対象としなかった文献)

- ①Ghekiere ら(2006)によって、ノニルフェノール(Acros Organics、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1  $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に Stage I 胚を有する妊娠期から 96 時間ばく露したイサザアミ属の一種(*Neomysis integer*)への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{g/L}$  のばく露区で体内ビテリン濃度の高値が認められた。
- ②Marcial ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(ナカライテスク、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したシオダマリミジンコ属の一種(*Tigriopus japonicus*)F<sub>0</sub>への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{g/L}$  以上の濃度でコペポダイト幼生に至るまでの所要日数の遅延、10 $\mu\text{g/L}$  以上の濃度で卵嚢形成に至るまでの所要日数の遅延が認められた。  
また更に、4-ノニルフェノール(ナカライテスク、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に誕生(上記 F<sub>0</sub> が出産)から 21 日間ばく露したシオダマリミジンコ属の一種(*T. japonicus*)F<sub>1</sub>への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{g/L}$  以上の濃度でコペポダイト幼生に至るまでの所要日数の遅延、1  $\mu\text{g/L}$  以上の濃度で卵嚢形成に至るまでの所要日数の遅延が認められた。
- ③Michalec ら(2013)によって、4-ノニルフェノール(WWR France、CAS#68152-92-1 と記載されているが、この番号はタールオイル tall oil を示す。) 2 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 30 分間ばく露したケブカヒゲナガケンミジンコ(*Eurytemora affinis*)への影響が検討されている。その結果として、遊泳速度(雄、雌及び抱卵雌)の高値が認められた。
- ④Cailleaud ら(2011)によって、4-ノニルフェノール(WWR France、CAS#68152-92-1 と記載されているが、この番号はタールオイル tall oil を示す。) 2 $\mu\text{g/L}$  の濃度(設定濃度)に 40 分間ばく露した成熟ケブカヒゲナガケンミジンコ(*Eurytemora affinis*)への影響(遊泳行動試験)が検討されている。その結果として、雄及び雌の休止行動頻度、雄及び雌のクルージング行動頻度、雄及び雌の潜水行動頻度の低値が認められた。

- ⑤ Forget-Leray ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 7 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したカイアシ類の一種(*Eurytemora affinis*)への影響が検討されている。その結果として、ノープリウス幼生期間の遅延が認められた。
- ⑥ Isidori ら(2006)によって、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし)(公比2倍で7ばく露区設定)に24時間未満齢から7日間ばく露したニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、EC<sub>50</sub>値8 $\mu$ g/Lの濃度で総産仔数の低値が認められた。
- ⑦ Zhang ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixtureと思われる。CAS#記載なし)12.5、25、50 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から35日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、12.5 $\mu$ g/Lのばく露区で累積産仔数の低値、25 $\mu$ g/L以上のばく露区で産仔雌性比の低値が認められた。
- ⑧ Sun と Gu (2005)によって、ノニルフェノール(東京化成、CAS#記載なし)13、25、50、100、200 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。25 $\mu$ g/Lのばく露区で総産仔数の低値、50 $\mu$ g/L以上のばく露区で生存率の低値、脱皮間隔の早期化が認められた。
- ⑨ Baldwin ら(1997)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#104-40-5)25、100 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に10日齢から48時間+16時間ばく露(後半の16時間は標識テストステロン共存化)したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、25 $\mu$ g/L以上のばく露区でテストステロン水酸化酵素比活性の高値、25 $\mu$ g/Lのばく露区でテストステロン・硫酸エステル化酵素比活性の低値、100 $\mu$ g/Lのばく露区でテストステロン・グルコシル化酵素比活性の低値、テストステロン脱水素酵素比活性、テストステロン代謝変換率の高値が認められた。
- また、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#104-40-5)25、100 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から21日間+16時間ばく露(後半の16時間は標識テストステロン共存化)したオオミジンコ(*D. magna*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/Lのばく露区でテストステロン・グルコシル化酵素比活性、テストステロン・硫酸エステル化酵素比活性の低値が認められた。
- また、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#104-40-5)6.2、12、25、50、100 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*D. magna*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/Lのばく露区で累積産仔数の低値が認められた。
- ⑩ Comber ら(1993)によって、ノニルフェノール(ICI surfactants、mixture of ring isomers and homologues、CAS#記載なし)18、32、56、100、180、320 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、56 $\mu$ g/L以上のばく露区で生存産仔数の低値、産仔死亡率の高値、100 $\mu$ g/L以上のばく露区で体長の低値、180 $\mu$ g/L以上のばく露区で生存率、総産仔数の低値が認められた。
- ⑪ Gible と Baer (2003)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixtureと思われる。CAS#記載なし)100 $\mu$ g/Lの濃度(設定濃度)に24時間未満齢から14日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、総産仔数の低値、総脱皮回数、総奇形仔数の高値が認められた。
- ⑫ LeBlanc ら(2000)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture、CAS#記載なし)0.46、

0.91 $\mu$ M(=101、202 $\mu$ g/L)の濃度(設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.46 $\mu$ M(=101 $\mu$ g/L)以上のばく露区で胚発達異常率、新生仔の殻刺発達不全率の高値、0.91 $\mu$ M(=202 $\mu$ g/L)のばく露区で生存率の低値、新生仔の殻刺未発達率の高値が認められた。

- ⑬Brennan ら(2006)によって、4-ノニルフェノール(Lancaster、CAS#記載なし) 200、400、600、800 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)F<sub>0</sub> への影響が検討されている。その結果として、200 $\mu$ g/L 以上の濃度で死亡率の高値、800 $\mu$ g/L 以上の濃度で累積産仔数の低値が認められた。

また更に、4-ノニルフェノール(Lancaster、CAS#記載なし) 200、400、600 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に誕生(上記 F<sub>0</sub>が出産)から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)F<sub>1</sub>への影響が検討されている。その結果として、400 $\mu$ g/L 以上の濃度で累積産仔数の低値、死亡率の高値が認められた。

#### ※参考 (4)生態影響(軟体動物等)(今回評価対象としなかった文献)

- ①Nice (2005)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS# 84852-15-3) 1、100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に受精3ヶ月後から 72 時間(配偶子形成期に相当)ばく露したマガキ(*Crassostrea gigas*)への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で運動精子率の低値が認められた。

- ②Marin ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 12.5、25、50、100 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に 14 日間ばく露したザルガイ科の一種ナミヨーロッパザル(*Cerastoderma glaucum*)成熟雌雄への影響が検討されている。その結果として、12.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄へモリンパ中ビテロゲニン様蛋白質濃度の高値、50 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄消化腺中ビテロゲニン様蛋白質濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値が認められた。

- ③Ricciardi ら(2008)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 25、50、100、200 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に7日間ばく露した成熟雄ムラサキイガイ(*Mytilus galloprovincialis*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L のばく露区で消化腺中ビテロゲニン様蛋白質濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 50、100、200、400、600、800、1,000 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に7日間ばく露した成熟チチュウカイミドリガニ(*Carcinus aestuarii*)への影響が検討されている。その結果として、100、800 $\mu$ g/L のばく露区でへモリンパ中ビテロゲニン様蛋白質濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値、400、600、800 $\mu$ g/L のばく露区で性腺中ビテロゲニン様蛋白質濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値、600、800 $\mu$ g/L のばく露区で消化腺中ビテロゲニン様蛋白質濃度(アルカリ不安定ホスファターゼ活性測定で代用)の高値が認められた。

- ④Matozzo と Marin (2005)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 25、50、100、200 $\mu$ g/L の濃度(設定濃度)に7日間ばく露(剖検により性判別が可能な初夏に試験実施)した成熟アサリ(*Tapes philippinarum*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L 以上のばく露区

で雄へモリンパ中ビテロゲニン様蛋白質濃度、雄消化管中ビテロゲニン様蛋白質濃度の高値が認められた。

- ⑤Czech ら(2001)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 100 $\mu\text{g/L}$ の濃度(設定濃度)に約3ヶ月齢から12週間ばく露した成熟ヨーロッパモノアラガイ(*Lymnaea stagnalis*)への影響が検討されている。その結果として、週毎産卵数の低値が認められた。

## (5)抗エストロゲン作用

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ①Sohoni と Sumpter (1998)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし)0.001 から1  $\mu\text{M}$ (=0.220 から 220 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に72時間ばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 0.25nM 共存下)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 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験濃度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ②Preuss ら(2010)によって、*p*-ノニルフェノール(Aldrich、mixture of isomers with branched side chains、CAS#記載なし)又は4-ノニルフェノール(3,5-dimethyl-3-heptyl 体 p353-NP、2,5-dimethyl-2-heptyl 体 p252-NP、3,6-dimethyl-3-heptyl 体 p363-NP、2,6-dimethyl-2-heptyl 体 p262-NP、3-methyl-3-octyl 体 p33-NP、2-methyl-2-octyl 体 p22-NP)のそれぞれについて測定)0.0001 から1,000 $\mu\text{M}$ (=0.00022 から 220,000 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でヒトエストロゲン受容体 $\alpha$ リガンド結合ドメインを用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、 $\text{IC}_{50}$ 値 2.9 から 7.4 $\mu\text{M}$ (=638 から 1,630 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でクメステロール 100nM に対する結合阻害が認められた。

また、*p*-ノニルフェノール(Aldrich、mixture of isomers with branched side chains、CAS#記載なし) 5、10、15、18 $\mu\text{M}$ (=1,100、2,200、3,300、3,960 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に24時間ばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 1 nM 共存下)した乳がん細胞 MVLN(エストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験に用いた細胞の入手先の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価さ

れた。

想定されるメカニズム：抗エストロゲン作用

## (6)アンドロゲン作用

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Sohoni と Sumpter (1998)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 0.0001 から 10 $\mu$ M(=0.0220 から 2,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、EC50 値約 1 $\mu$ M(=220 $\mu$ g/L)の濃度で  $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験濃度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 $\beta$ ガラクトシダーゼ発現誘導が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ②Jolly ら(2009)によって、ノニルフェノール(Qmx Laboratories、CAS#記載なし) 0.00000001、0.000001、0.0001、0.01、1  $\mu$ M(=0.00000228、0.000228、0.0228、2.28、228 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したイトヨ腎臓細胞(5 $\alpha$ -ジヒドロステロイドホルモンばく露により腎臓肥大が認められた成熟雌由来)への影響が検討されているが、スピギン発現量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、スピギン発現量には影響は認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ③Xu ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 0.1、1、10 $\mu$ M(=22、220、2,200 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導)が検討されているが、クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導は認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価さ

れた。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

## (7)抗アンドロゲン作用

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Jolly ら(2009)によって、ノニルフェノール(Qmx Laboratories、CAS#記載なし) 0.00000001、0.000001、0.0001、0.01、1  $\mu\text{M}$ (=0.00000228、0.000228、0.0228、2.28、228 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 48 時間ばく露(5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)したイトヨ腎臓細胞(5 $\alpha$ ジヒドロテストステロンばく露により腎臓肥大が認められた成熟雌由来)への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{M}$ (=2.28 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でスピギン発現誘導に対する阻害が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、スピギン発現誘導に対する阻害が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Xu ら(2005)によって、4-ノニルフェノール(Sigma、CAS#記載なし) 0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=22、220、2,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露(5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン 1nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導)が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{M}$ (=2,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でクロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導に対する阻害が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、クロラムフェニコールトランスフェラーゼ蛋白質発現誘導に対する阻害が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Lee ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=0.22、2.2、22、220、2,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 10nM 共存下)したヒト肝臓がん細胞 HepG2(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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<sub>50</sub> 値 0.781 $\mu\text{M}$ (=172 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 0.01、0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=22、220、2,200 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 10nM 共存下)したマウスセルトリ細胞 15p-1(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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<sub>50</sub> 値 1.97μM(=433μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし)\_0.1、1、10、100μM(=22、220、2,200、22,000μg/L)の濃度に3時間ばく露(テストステロン 10nM 共存下)した酵母(アンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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βガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 2.6μM(=572μg/L)の濃度でβガラクトシダーゼ発現誘導に対する阻害が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現誘導に対する阻害が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

#### ○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑤Sohoni と Sumpter (1998)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、CAS#記載なし) 0.001 から 10μM(=0.220 から 2,200μg/L)の濃度に24時間ばく露(5αジヒドロテストステロン 1.25nM 共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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βガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、βガラクトシダーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験濃度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、βガラクトシダーゼ発現誘導に対する阻害は認められなかったことから、内分泌かく乱作用との関連性は認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

#### ※参考 抗アンドロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

④Fang ら(2003)によって、ノニルフェノール(Aldrich、CAS#25154-52-3) 0.00428 から 428μM(=0.942 から 94,200μg/L)の濃度でアンドロゲン受容体(ヒトアンドロゲン受容体と同じリガンド結合ドメインをもつ)を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 11.5μM(=2,530μg/L)の濃度で R1881 1nM に対する結合阻害が認められた。

#### (8)抗甲状腺ホルモン作用

##### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Ishihara ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、CAS#記載なし) 8 μM(=1,760μg/L)の濃度でニホンウズラ血清由来精製トランスサイレチンを用いた結合阻害試験が検討されている。

その結果として、トリヨードサイロニン 0.1nM に対する結合阻害が認められた。

なお、4-ノニルフェノール(関東化学、CAS#記載なし) 1  $\mu$ M(=220 $\mu$ g/L)の濃度で由来甲状腺ホルモン受容体  $\beta$ リガンド結合ドメインを用いた結合阻害試験が検討されているが、トリヨードサイロニン 0.1nM に対する結合阻害は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験方法(試験動物の性別、飼育条件)の詳細な記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニンに対する結合阻害が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

## (9)ステロイド産生への影響

### ○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Ying ら(2012)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、technical grade、CAS#記載なし) 1、5、10、20 $\mu$ M(=220、1,100、2,200、4,400 $\mu$ g/L)の濃度に6時間ばく露したラットライディッチ細胞(成熟雄 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、5  $\mu$ M(=1,100 $\mu$ g/L)以上の濃度でテストステロン産生量、細胞生存率の低値、5  $\mu$ M(=1,100 $\mu$ g/L)の濃度で *Hsd3b* mRNA 相対発現量、*Cyp 11a1* mRNA 相対発現量、*Star* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、テストステロン産生量、細胞生存率の低値が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

④Kortner と Arukwe(2007)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 1、10、50、100 $\mu$ M(=220、2,200、11,000、22,000 $\mu$ g/L)の濃度に14日間ばく露したタイセイヨウダラ(*Gadus morhus*)卵母細胞(幼若雌由来、前卵黄形成期)への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=2,200 $\mu$ g/L)の濃度で11-ケトテストステロン産生量、*P450scc* mRNA 相対発現量の低値、50 $\mu$ M(=11,000 $\mu$ g/L)以上の濃度で17 $\beta$ -エストラジオール産生量、サイクリン-B(細胞周期関連蛋白質の一種)mRNA 相対発現量の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、11-ケトテストステロン産生量、*P450scc* mRNA 相対発現量の低値等が認められたことから、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」におい

ては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。  
想定される作用メカニズム：その他の作用（ステロイド産生系）

※参考 ステロイド産生への影響(今回評価対象としなかった文献)

②Wu ら(2010)によって、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 4.25、12.75、42.5、127.5 $\mu$ M(=936、2,810、9,360、28,100 $\mu$ g/L)の濃度に1時間ばく露したラットライディッヒ細胞(成熟雄 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、42.5 $\mu$ M(=9,360 $\mu$ g/L)以上の濃度でテストステロン産生量(8-プロモ-cAMP 100 $\mu$ M 共存下)の低値、テストステロン産生量(基底状態)の高値、127.5 $\mu$ M(=28,100 $\mu$ g/L)の濃度でテストステロン産生量(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.05 IU/mL 共存下)、テストステロン産生量(アンドロステンジオン 1 $\mu$ M 共存下)の低値が認められた。

また、4-ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#記載なし) 42.5、127.5 $\mu$ M(=9,360、28,100 $\mu$ g/L)の濃度に1時間ばく露したラットライディッヒ細胞(成熟雄 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、42.5 $\mu$ M(=9,360 $\mu$ g/L)の濃度で StAR 相対発現量(基底状態)の低値、127.5 $\mu$ M(=28,100 $\mu$ g/L)の濃度で StAR 相対発現量(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.05 IU/mL 共存下)、P450acc 相対発現量(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.05 IU/mL 共存下)の低値が認められた。

③Chang ら(2012)によって、ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とと思われる。CAS#記載なし) 14、43、85 $\mu$ M(=3,080、9,460、18,700 $\mu$ g/L)の濃度に1時間ばく露したラット球状帯細胞(雄 SD ラット甲状腺由来)への影響が検討されている。その結果として、43 $\mu$ M(=9,460 $\mu$ g/L)以上の濃度でアルドステロン産生能、プロゲステロン産生能の高値が認められた。

※参考 (10)神経系への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Matsunaga ら(2010)によって、4-ノニルフェノール(和光純薬、CAS#記載なし) 0.1、1、10 $\mu$ M(=22.2、220、2,200 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露したラット神経細胞(妊娠17日目ラット海馬由来)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu$ M(=220 $\mu$ g/L)以上の濃度で MAP2(微小管結合蛋白質の一種)を発現する神経突起長の低値が認められた。

②Bevan ら(2006)によって、ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 5 $\mu$ M(=1,100 $\mu$ g/L)の濃度に36時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)神経細胞(stage 15 胚脊髄由来)への影響が検討されている。その結果として、神経突起長(神経成長因子 50ng/mL 共存下)の低値、神経突起分岐点数(基底状態)の高値が認められた。

また、ノニルフェノール(Aldrich、CAS#記載なし) 5 $\mu$ M(=1,100 $\mu$ g/L)の濃度にばく露(15、30、60分間のいずれかと思われる)したラット副腎髄質褐色細胞腫細胞 PC12 への影響が検討されている。その結果として、神経突起長(神経成長因子 100ng/mL 共存下)の低値が認められた。

※参考 (11)免疫系への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Iwata ら(2004)によって、4-ノニルフェノール(東京化成、CAS#記載なし) 10 $\mu$ M(=2,200 $\mu$ g/L)の濃度に5時間ばく露した DKO マウス脾臓細胞への影響が検討されている。その結果として、インタ

ーフェロン- $\gamma$ -産生細胞率の高値が認められた。

※参考 (12)副腎細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Liu ら(2008)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomers と  
思われる。CAS#記載なし) 0.1、0.5、1、2、5、10 $\mu$ M(=22、110、220、440、1,100、2,200 $\mu$ g/L)  
の濃度に 30 分間ばく露したブタ副腎髄質細胞への影響が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub>  
値 5.9 $\mu$ M(=1,300 $\mu$ g/L)の濃度で細胞質内カルシウムイオン濃度上昇(カリウムイオン 56mM 共存下)  
の阻害、IC<sub>50</sub> 値 0.7 $\mu$ M(=154 $\mu$ g/L)の濃度で細胞質内カルシウムイオン濃度上昇(ニコチン性アセチル  
コリン受容体ブロッカーの一種エピバチジン 2  $\mu$ M 共存下)の阻害、IC<sub>50</sub> 値 1  $\mu$ M(=220 $\mu$ g/L)の濃  
度で細胞質内カルシウムイオン濃度上昇(ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストの一種ジメ  
チルフェニルピペラジニウム 10 $\mu$ M 共存下)の阻害、IC<sub>50</sub> 値 1.8 $\mu$ M(=396 $\mu$ g/L)の濃度で細胞質内カ  
ルシウムイオン濃度上昇(コリン作動薬の一種カルバコール 0.3mM 共存下)の阻害が認められた。

また、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、mixture of ring and chain isomers と  
思われる。CAS#  
記載なし) 0.1、0.5、1、2、5、10 $\mu$ M(=22、110、220、440、1,100、2,200 $\mu$ g/L)の濃度に 15 分  
間ばく露したブタ副腎髄質細胞への影響が検討されている。その結果として、0.5、1、5、  
10 $\mu$ M(=110、220、1,100、2,200 $\mu$ g/L)の濃度区でエピネフリン分泌量(ジメチルフェニルピペラジ  
ニウム 10 $\mu$ M 共存下)の低値、0.5、5、10 $\mu$ M(=110、1,100、2,200 $\mu$ g/L)の濃度区でノルエピネフ  
リン分泌量(ジメチルフェニルピペラジニウム 10 $\mu$ M 共存下)の低値、1  $\mu$ M(=220 $\mu$ g/L)以上の濃度  
区でエピネフリン分泌量(基底状態)の高値、2  $\mu$ M(=440 $\mu$ g/L)以上の濃度区でノルエピネフリン分泌  
量(基底状態)の高値が認められた。

②Nakajin ら(2001)によって、4-ノニルフェノール(関東化学、mixture of isomers with differently  
branched nonyl chains、CAS#記載なし) 1.2、2.7、4.5、12、27、45 $\mu$ M(=260、600、1,000、2,600、  
6,000、10,000 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(ジブチリル c-AMP 1mM 共存下)したヒト副腎皮質細  
胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、27 $\mu$ M(=6,000 $\mu$ g/L)以上の濃度でコルチゾ  
ール産生量の低値が認められた。

※参考 (13)線維芽細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Masuno ら(2003)によって、4-ノニルフェノール(東京化成、mixture of compounds with branched  
sidechain、CAS#記載なし) 1,000、5,000、10,000 $\mu$ g/L の濃度に 8 日間ばく露したマウス線維芽細  
胞 3T3-L1 への影響が検討されている。その結果として、1,000 $\mu$ g/L 以上の濃度でリポ蛋白質リパ  
ーゼ活性(DNA 重量当)、トリアシルグリセロール産生量(DNA 重量当)の低値、DNA 量の高値が認  
められた。

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質  
として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告におい

て、エストロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生系への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 12 に示した。

表 12 信頼性評価のまとめ

物質名：4-ノニルフェノール(分岐型)

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>	
(1) 生態影響(魚類)	免疫毒性	①Xu ら(2013)	○	?	—
		②Schoenfuss ら(2008) 評価未実施			
		③Kwak ら(2001) 評価未実施			
	エストロゲン様作用	④Nimrod と Benson (1998)	△	○N	×
		⑤Harris ら(2001) 評価未実施			
		⑥Zhang ら(2008)評価未実施			
		⑦Schwaiger ら(2002) 評価未実施			
		⑧Burkhardt-Holm ら(2000) 評価未実施			
		⑨Ashfield ら(1998) 評価未実施			
		⑩Mochida ら(2004) 評価未実施			
	不明	⑪Miles-Richardson ら(1999)	△	?	—
		⑫Zhang ら(2008) 評価未実施			
		⑬Wu ら(2012) 評価未実施			
		⑭Zha ら(2008) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
	⑮Kortnerら(2009) 評価未実施			
	⑯MeucciとArukweら(2006) 評価未実施			
	⑰MeucciとArukwe(2006) 評価未実施			
	⑱Arukweら(2005) 評価未実施			
	⑲MeucciとArukwe(2005) 評価未実施			
	⑳Knoeblら(2004) 評価未実施			
	㉑Hemmerら(2001) 評価未実施			
	㉒Hemmerら(2002) 評価未実施			
	㉓Lernerら(2007) 評価未実施			
	㉔Lernerら(2007) 評価未実施			
	㉕Yokotaら(2001) 評価未実施			
	㉖Huangら(2010) 評価未実施			
	㉗ArukweとRoe(2008) 評価未実施			
	㉘Zhaら(2007) 評価未実施			
	㉙Ishibashiら(2006) 評価未実施			
	㉚LiとWang(2005) 評価未実施			
	㉛Weberら(2003) 評価未実施			
エストロゲン様作用	㉜Sekiら(2003)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
	③Shelley ら(2012) 評価未実施			
	④Foran ら(2000) 評価未実施			
	⑤Ruggeri ら(2008) 評価未実施			
	⑥Willey と Krone (2001) 評価未実施			
エストロゲン様作用	⑦Nozaka ら(2004)	○	○P	○
	⑧Kang ら(2003) 評価未実施			
エストロゲン様作用	⑨Jin ら(2010)	○	○P	○
	⑩Cionna ら(2006) 評価未実施			
	⑪Larsen ら(2006) 評価未実施			
	⑫Hill と Janz (2003) 評価未実施			
	⑬Bhattacharya ら(2008) 評価未実施			
	⑭El-Sayed ら(2014) 評価未実施			
エストロゲン様作用	⑮Li ら(2012)	△	○P	○
	⑯Sayed ら(2012) 評価未実施			
エストロゲン作用	⑰Jin ら(2011)	○	○P	○
エストロゲン作用	⑱Jin ら(2009)	○	○P	○
	⑲Yang ら(2006) 評価未実施			
エストロゲン様作用	⑳Lee ら(2002)	△	○P	○
	㉑Gray と Metcalfe (1997) 評価未実施			
	㉒Kinnberg ら(2000) 評価未実施			
	㉓Chen ら(2008) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
	54 Cardinali ら(2004) 評価未実施			
エストロゲン様作用	55 van den Belt K ら(2003)	△	○P	○
	56 Weber ら(2002) 評価未実施			
	57 Li MH ら(2008) 評価未実施			
	58 Tanaka と Grizzle (2002) 評価未実施			
	59 Palermo ら(2012) 評価未実施			
	60 Chandrasekar ら(2010) 評価未実施			
	61 Soverchia ら(2005) 評価未実施			
	62 van den Belt ら(2004) 評価未実施			
	63 Senthil ら(2011) 評価未実施			
	64 Kirby ら(2007) 評価未実施			
エストロゲン様作用	65 Yamaguchi ら(2005)	○	○P	○
	66 Raldua と Babin (2009) 評価未実施			
	67 Duffy ら(2014) 評価未実施			
	68 Hallgren と Olsen (2010) 評価未実施			
	69 Kobayashi ら(2005) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
	⑩Villeneuveら(2002) 評価未実施			
	⑨ShiodaとWakabayashi(2000)	△	×	×
(2) 生態影響 (両生類)	①Yangら(2005) 評価未実施			
	抗甲状腺ホルモン様作用 ②Parkら(2010)	×	—	×
	エストロゲン様作用 ③Kloasら(1999)	×	—	×
	甲状腺ホルモン様作用 ④FortとStover(1997)	△	○P	○
	⑤SelcerとVerbanic(2014) 評価未実施			
	⑥Matsumuraら(2005) 評価未実施			
(3) 生態影響 (甲殻類)	①Ghekiereら(2006) 評価未実施			
	②Marcialら(2003) 評価未実施			
	③Michalecら(2013) 評価未実施			
	④Cailleaudら(2011) 評価未実施			
	⑤Forget-Lerayら(2005) 評価未実施			
	⑥Isidoriら(2006) 評価未実施			
	⑦Zhangら(2003) 評価未実施			
	⑧SunとGu(2005) 評価未実施			
	⑨Baldwinら(1997) 評価未実施			
	⑩Comberら(1993) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>	
	⑪Gibble と Baer (2003) 評価未実施				
	⑫LeBlanc ら(2000) 評価未実施				
	⑬Brennan ら(2006) 評価未実施				
(4)生態影響(軟体動物等)	①Nice (2005) 評価未実施				
	②Marin ら(2008) 評価未実施				
	③Ricciardi ら(2008) 評価未実施				
	④Matozzo と Marin (2005) 評価未実施				
	⑤Czech ら(2001) 評価未実施				
(5)抗エストロゲン作用	①Sohoni と Sumpter (1998)	△	○N	×	
	②Preuss ら(2010)	△	○N	×	
(6)アンドロゲン作用	①Sohoni と Sumpter (1998)	△	○P	○	
	②Jolly ら(2009)	○	○N	×	
	③Xu ら(2005)	○	○N	×	
(7)抗アンドロゲン作用	①Jolly ら(2009)	○	○P	○	
	②Xu ら(2005)	○	○P	○	
	③Lee ら(2003)	△	○P	○	
	④Fang ら(2003) 評価未実施				
	⑤Sohoni と Sumpter (1998)	△	○N	×	
(8)抗甲状腺ホルモン作用	①Ishihara ら(2003)	△	○P	○	
(9)ステロイド産生への影響	抗アンドロゲン作用	①Ying ら(2012)	○	○P	○
		②Wu ら(2010) 評価未実施			
		③Chang ら(2012) 評価未実施			
	その他の作用(ステロイド産生系)	④Kortner と Arukwe(2007)	○	○P	○

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
(10) 神経系への影響	①Matsunaga ら (2010) 評価未実施			
	②Bevan ら(2006) 評価未実施			
(11) 免疫系への影響	①Iwata ら(2004) 評価未実施			
(12) 副腎細胞への影響	①Liu ら(2008) 評価未実施			
	②Nakajin ら(2001) 評価未実施			
(13) 線維芽細胞への影響	①Masuno ら(2003) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド産生系への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

#### 参考文献

Ghekiere A, Verslycke T and Janssen C (2006) Effects of methoprene, nonylphenol, and estrone on the vitellogenesis of the mysid *Neomysis integer*. *General and Comparative Endocrinology*, 147 (2), 190-195.

- Marcial HS, Hagiwara A and Snell TW (2003) Estrogenic compounds affect development of harpacticoid copepod *Tigriopus japonicus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (12), 3025-3030.
- Michalec FG, Holzner M, Menu D, Hwang JS and Souissi S (2013) Behavioral responses of the estuarine calanoid copepod *Eurytemora affinis* to sub-lethal concentrations of waterborne pollutants. *Aquatic Toxicology*, 138-139, 129-138.
- Cailleaud K, Michalec FG, Forget-Leray J, Budzinski H, Hwang JS, Schmitt FG and Souissi S (2011) Changes in the swimming behavior of *Eurytemora affinis* (*Copepoda, Calanoida*) in response to a sub-lethal exposure to nonylphenols. *Aquatic Toxicology*, 102 (3-4), 228-231.
- Forget-Leray J, Landriau I, Minier C and Le Boulenger F (2005) Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 60 (3), 288-294.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A and Parrella A (2006) Toxicity on crustaceans and endocrine disrupting activity on *Saccharomyces cerevisiae* of eight alkylphenols. *Chemosphere*, 64 (1), 135-143.
- Zhang L, Gibble R and Baer KN (2003) The effects of 4-nonylphenol and ethanol on acute toxicity, embryo development, and reproduction in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 55 (3), 330-337.
- Sun H and Gu X (2005) Comprehensive toxicity study of nonylphenol and short-chain nonylphenol polyethoxylates on *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 75 (4), 677-683.
- Baldwin WS, Graham SE, Shea D and Leblanc GA (1997) Metabolic androgenization of female *Daphnia magna* by the xenoestrogen 4-nonylphenol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16 (9), 1905-1911.
- Comber MH, Williams TD and Stewart KM (1993) The effects of nonylphenol on *Daphnia magna*. *Water Research*, 27 (2), 273-276.
- Gibble R and Baer KN (2003) Effects of 4-nonylphenol on sexual maturation in *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 70 (2), 315-321.

- LeBlanc GA, Mu X and Rider CV (2000) Embryotoxicity of the alkylphenol degradation product 4-nonylphenol to the crustacean *Daphnia magna*. *Environmental Health Perspectives*, 108 (12), 1133-1138.
- Brennan SJ, Brougham CA, Roche JJ and Fogarty AM (2006) Multi-generational effects of four selected environmental oestrogens on *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 64 (1), 49-55.
- Xu H, Yang M, Qiu W, Pan C and Wu M (2013) The impact of endocrine-disrupting chemicals on oxidative stress and innate immune response in zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (8), 1793-1799.
- Schoenfuss HL, Bartell SE, Bistodeau TB, Cediell RA, Grove KJ, Zintek L, Lee KE and Barber LB (2008) Impairment of the reproductive potential of male fathead minnows by environmentally relevant exposures to 4-nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 86 (1), 91-98.
- Kwak HI, Bae MO, Lee MH, Lee YS, Lee BJ, Kang KS, Chae CH, Sung HJ, Shin JS, Kim JH, Mar WC, Sheen YY and Cho MH (2001) Effects of nonylphenol, bisphenol A, and their mixture on the viviparous swordtail fish (*Xiphophorus helleri*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (4), 787-795.
- Nimrod AC and Benson WH (1998) Reproduction and development of Japanese medaka following an early life stage exposure to xenoestrogens. *Aquatic Toxicology*, 44 (1-2), 141-156.
- Harris CA, Santos EM, Janbakhsh A, Pottinger TG, Tyler CR and Sumpter JP (2001) Nonylphenol affects gonadotropin levels in the pituitary gland and plasma of female rainbow trout. *Environmental Science and Technology*, 35 (14), 2909-2916.
- Zhang X, Yang F, Cai YQ and Xu Y (2008) Oxidative damage in unfertilized eggs of Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to nonylphenol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (1), 213-219.
- Schwaiger J, Mallow U, Ferling H, Knoerr S, Braunbeck T, Kalbfus W and Negele RD (2002) How estrogenic is nonylphenol? A transgenerational study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) as a test organism. *Aquatic Toxicology*, 59 (3-4), 177-189.

- Burkhardt-Holm P, Wahli T and Meier W (2000) Nonylphenol affects the granulation pattern of epidermal mucous cells in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 46 (1), 34-40.
- Ashfield LA, Pottinger TG and Sumpter JP (1998) Exposure of female juvenile rainbow trout to alkylphenolic compounds results in modifications to growth and ovosomatic index. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17 (4), 679-686.
- Mochida K, Ohkubo N, Matsubara T, Ito K, Kakuno A and Fujii K (2004) Effects of endocrine-disrupting chemicals on expression of ubiquitin C-terminal hydrolase mRNA in testis and brain of the Japanese common goby. *Aquatic Toxicology*, 70 (2), 123-136.
- Miles-Richardson SR, Pierens SL, Nichols KM, Kramer VJ, Snyder EM, Snyder SA, Render JA, Fitzgerald SD and Giesy JP (1999) Effects of waterborne exposure to 4-nonylphenol and nonylphenol ethoxylate on secondary sex characteristics and gonads of fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environmental Research*, 80 (2), Part 2, S122-S137.
- Zhang X, Zha J and Wang Z (2008) Influences of 4-nonylphenol on doublesex- and mab-3-related transcription factor 1 gene expression and vitellogenin mRNA induction of adult rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (1), 196-205.
- Wu T, Wang H, Qin F, Liu S, Li M, Xu P and Wang Z (2012) Expression of zona pellucida B proteins in juvenile rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, 4-nonylphenol and bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 155 (2), 259-268.
- Zha J, Sun L, Spear PA and Wang Z (2008) Comparison of ethinylestradiol and nonylphenol effects on reproduction of Chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*) *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (2), 390-399.
- Kortner TM, Mortensen AS, Hansen MD and Arukwe A (2009) Neural aromatase transcript and protein levels in Atlantic salmon (*Salmo salar*) are modulated by the ubiquitous water pollutant, 4-nonylphenol. *General and Comparative Endocrinology*, 164 (1), 91-99.
- Meucci V and Arukwe A (2006) Transcriptional modulation of brain and hepatic estrogen receptor and P450arom isotypes in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) after waterborne exposure to the xenoestrogen, 4-nonylphenol, *Aquatic Toxicology*, 77 (2), 167-177.

Meucci V and Arukwe A (2006) The xenoestrogen 4-nonylphenol modulates hepatic gene expression of pregnane X receptor, aryl hydrocarbon receptor, CYP3A and CYP1A1 in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 142 (1-2), 142-150.

Arukwe A (2005) Modulation of brain steroidogenesis by affecting transcriptional changes of steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and cholesterol side chain cleavage (P450<sub>scc</sub>) in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) is a novel aspect of nonylphenol toxicity. *Environmental Science and Technology*, 39 (24), 9791–9798.

Meucci V and Arukwe A (2005) Detection of vitellogenin and zona radiata protein expressions in surface mucus of immature juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to waterborne nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 73 (1), 1-10.

Knoebel I, Hemmer MJ and Denslow ND (2004) Induction of zona radiata and vitellogenin genes in estradiol and nonylphenol exposed male sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Marine Environmental Research*, 58 (2-5), 547-551.

Hemmer MJ, Hemmer BL, Bowman CJ, Kroll KJ, Folmar LC, Marcovich D, Hoglund MD and Denslow ND (2001) Effects of *p*-nonylphenol, methoxychlor, and endosulfan on vitellogenin induction and expression in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (2), 336-343.

Hemmer MJ, Bowman CJ, Hemmer BL, Friedman SD, Marcovich D, Kroll KJ and Denslow ND (2002) Vitellogenin mRNA regulation and plasma clearance in male sheepshead minnows, (*Cyprinodon variegatus*) after cessation of exposure to 17β-estradiol and *p*-nonylphenol, *Aquatic Toxicology*, 58 (1-2), 99-112.

Lerner DT, Bjornsson BT and McCormick SD (2007) Larval exposure to 4-nonylphenol and 17β-estradiol affects physiological and behavioral development of seawater adaptation in Atlantic salmon smolts. *Environmental Science and Technology*, 41 (12), 4479-4485.

Lerner DT, Bjornsson BT and McCormick SD (2007) Aqueous exposure to 4-nonylphenol and 17β-estradiol increases stress sensitivity and disrupts ion regulatory ability of juvenile Atlantic salmon. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26 (7), 1433-1440.

- Yokota H, Seki M, Maeda M, Oshima Y, Tadokoro H, Honjo T and Kobayashi K (2001) Life-cycle toxicity of 4-nonylphenol to medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (11), 2552-2560.
- Huang W, Zhang Y, Jia X, Ma X, Li S, Liu Y, Zhu P, Lu D, Zhao H, Luo W, Yi S, Liu X and Lin H (2010) Distinct expression of three estrogen receptors in response to bisphenol A and nonylphenol in male Nile tilapias (*Oreochromis niloticus*). *Fish Physiology and Biochemistry*, 36 (2), 237-249.
- Arukwe A and Roe K (2008) Molecular and cellular detection of expression of vitellogenin and zona radiata protein in liver and skin of juvenile salmon (*Salmo salar*) exposed to nonylphenol. *Cell and Tissue Research*, 331, (3), 701-712.
- Zha J, Wang Z, Wang N and Ingersoll C (2007) Histological alternation and vitellogenin induction in adult rare minnow (*Gobiocypris rarus*) after exposure to ethynylestradiol and nonylphenol. *Chemosphere*, 66 (3), 488-495.
- Ishibashi H, Hirano M, Matsumura N, Watanabe N, Takao Y and Arizono K (2006) Reproductive effects and bioconcentration of 4-nonylphenol in medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 65 (6), 1019-1026.
- Li MH and Wang ZR (2005) Effect of nonylphenol on plasma vitellogenin of male adult guppies (*Poecilia reticulata*). *Environmental Toxicology*, 20 (1), 53-59.
- Weber LP, Hill RL, Jr and Janz DM (2003) Developmental estrogenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*): II. Histological evaluation of gametogenesis and organ toxicity. *Aquatic Toxicology*, 63 (4), 431-446.
- Seki M, Yokota H, Maeda M, Tadokoro H and Kobayashi K (2003) Effects of 4-nonylphenol and 4-*tert*-octylphenol on sex differentiation and vitellogenin induction in medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (7), 1507-1516.
- Shelley LK, Ross PS, Miller KM, Kaukinen KH and Kennedy CJ (2012) Toxicity of atrazine and nonylphenol in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): effects on general health, disease susceptibility and gene expression. *Aquatic Toxicology*, 124-125, 217-226.

- Foran CM, Bennett ER, Benson and WH (2000) Exposure to environmentally relevant concentrations of different nonylphenol formulations in Japanese medaka. *Marine Environmental Research*, 50 (1-5), 135-139.
- Ruggeri B, Ubaldi M, Lourdusamy A, Soverchia L, Ciccocioppo R, Hardiman G, Baker ME, Palermo F and Polzonetti-Magni AM (2008) Variation of the genetic expression pattern after exposure to estradiol-17beta and 4-nonylphenol in male zebrafish (*Danio rerio*). *General and Comparative Endocrinology*, 158 (1), 138-144.
- Willey JB and Krone PH (2001) Effects of endosulfan and nonylphenol on the primordial germ cell population in pre-larval zebrafish embryos. *Aquatic Toxicology*, 54 (1-2), 113-123.
- 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: an International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, 11 (2), 99-121.
- Kang IJ, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Hano T, Maeda M, Imada N, Tadokoro H and Honjo T (2003) Effects of 4-nonylphenol on reproduction of Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (10), 2438-2445.
- Jin Y, Shu L, Sun L, Liu W and Fu Z (2010) Temperature and photoperiod affect the endocrine disruption effects of ethinylestradiol, nonylphenol and their binary mixture in zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 151 (2), 258-263.
- Cionna C, Maradonna F, Olivotto I, Pizzonia G and Carnevali O (2006) Effects of nonylphenol on juveniles and adults in the grey mullet, *Liza aurata*. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 449-454.
- Larsen BK, Bjornstad A, Sundt RC, Taban IC, Pampanin DM and Andersen OK (2006) Comparison of protein expression in plasma from nonylphenol and bisphenol A-exposed Atlantic cod (*Gadus morhua*) and turbot (*Scophthalmus maximus*) by use of SELDI-TOF. *Aquatic Toxicology*, 78 (Supplement 1), S25-S33.
- Hill RL Jr and Janz DM (2003) Developmental estrogenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*): I. Effects on sex ratio and breeding success. *Aquatic Toxicology*, 63 (4), 417-429.

- Bhattacharya H, Xiao Q and Lun L (2008) Toxicity studies of nonylphenol on rosy barb (*Puntius conchonioides*): a biochemical and histopathological evaluation. *Tissue Cell*, 40 (4), 243-249.
- El-Sayed Ali T, Abdel-Aziz SH, El-Sayed AF and Zeid S (2014) Structural and functional effects of early exposure to 4-nonylphenol on gonadal development of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*): a-histological alterations in ovaries. *Fish Physiology and Biochemistry*, 40 (5), 1509-1519.
- Li Z, Zhang H, Gibson M and Liu P (2012) An evaluation of the combined effects of phenolic endocrine disruptors on vitellogenin induction in goldfish *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21 (7), 1919-1927.
- Sayed Ael D, Mahmoud UM and Mekkawy IA (2012) Reproductive biomarkers to identify endocrine disruption in *Clarias gariepinus* exposed to 4-nonylphenol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 78, 310-319.
- Jin Y, Shu L, Huang F, Cao L, Sun L and Fu Z (2011) Environmental cues influence EDC-mediated endocrine disruption effects in different developmental stages of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 101 (1), 254-260.
- Jin Y, Chen R, Sun L, Qian H, Liu W and Fu Z (2009) Induction of estrogen-responsive gene transcription in the embryo, larval, juvenile and adult life stages of zebrafish as biomarkers of short-term exposure to endocrine disrupting chemicals. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 150 (3), 414-420.
- Yang FX, Xu Y and Hui Y (2006) Reproductive effects of prenatal exposure to nonylphenol on zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 142 (1-2), 77-84.
- Lee C, Na JG, Lee KC and Park K (2002) Choriogenin mRNA induction in male medaka, *Oryzias latipes* as a biomarker of endocrine disruption. *Aquatic Toxicology*, 61 (3-4), 233-241.
- Gray MA and Metcalfe CD (1997) Induction of testis-ova in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to *p*-nonylphenol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16 (5), 1082-1086.
- Kinnberg K, Korsgaard B, Bjerregaard P and Jespersen A (2000) Effects of nonylphenol and 17beta-estradiol on vitellogenin synthesis and testis morphology in male platyfish *Xiphophorus maculatus*. *Journal of Experimental Biology*, 203 (part 2), 171-181.

- Chen X, Li VW, Yu RM and Cheng SH (2008) Choriogenin mRNA as a sensitive molecular biomarker for estrogenic chemicals in developing brackish medaka (*Oryzias melastigma*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (1), 200-208.
- Cardinali M, Maradonna F, Olivotto I, Bortoluzzi G, Mosconi G, Polzonetti-Magni AM and Carnevali O (2004) Temporary impairment of reproduction in freshwater teleost exposed to nonylphenol. *Reproductive Toxicology*, 18 (4), 597-604.
- van den Belt K, Verheyen R and Witters H (2003) Comparison of vitellogenin responses in zebrafish and rainbow trout following exposure to environmental estrogens. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56 (2), 271-281.
- Weber LP, Kiparissis Y, Hwang GS, Niimi AJ, Janz DM and Metcalfe CD (2002) Increased cellular apoptosis after chronic aqueous exposure to nonylphenol and quercetin in adult medaka (*Oryzias latipes*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology and Pharmacology*, 131 (1), 51-59.
- Li MH (2008) Effects of nonylphenol on cholinesterase and carboxylesterase activities in male guppies (*Poecilia reticulata*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (3), 781-786.
- Tanaka JN and Grizzle JM (2002) Effects of nonylphenol on the gonadal differentiation of the hermaphroditic fish, *Rivulus marmoratus*. *Aquatic Toxicology*, 57 (3), 117-125.
- Palermo FA, Cocci P, Angeletti M, Polzonetti-Magni A and Mosconi G (2012) PCR-ELISA detection of estrogen receptor beta mRNA expression and plasma vitellogenin induction in juvenile sole (*Solea solea*) exposed to waterborne 4-nonylphenol, *Chemosphere*, 86 (9), 919-925.
- Chandrasekar G, Archer A, Gustafsson JA and Andersson Lendahl M (2010) Levels of 17beta-estradiol receptors expressed in embryonic and adult zebrafish following *in vivo* treatment of natural or synthetic ligands. *PLoS One*, 5 (3), e9678
- Soverchia L, Ruggeri B, Palermo F, Mosconi G, Cardinaletti G, Scortichini G, Gatti G and Polzonetti-Magni AM (2005) Modulation of vitellogenin synthesis through estrogen receptor beta-1 in goldfish (*Carassius auratus*) juveniles exposed to 17-beta estradiol and nonylphenol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209 (3), 236-243.

- van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R and Witters H (2004) Comparative study on the *in vitro/in vivo* estrogenic potencies of 17beta-estradiol, estrone, 17alpha-ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 66 (2), 183-195.
- Senthil Kumaran S, Kavitha C, Ramesh M and Grummt T (2011) Toxicity studies of nonylphenol and octylphenol: hormonal, hematological and biochemical effects in *Clarias gariepinus*. *Journal of Applied Toxicology*, 31 (8), 752-761.
- Kirby MF, Smith AJ, Rooke J, Neall P, Scott AP and Katsiadaki I (2007) Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) and vitellogenin (VTG) in flounder (*Platichthys flesus*): system interaction, crosstalk and implications for monitoring . *Aquatic Toxicology*, 81 (3), 233-244.
- Yamaguchi A, Ishibashi H, Kohra S, Arizono K and Tominaga N (2005) Short-term effects of endocrine-disrupting chemicals on the expression of estrogen-responsive genes in male medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 72 (3), 239-249.
- Raldua D and Babin PJ (2009) Simple, rapid zebrafish larva bioassay for assessing the potential of chemical pollutants and drugs to disrupt thyroid gland function. *Environmental Science and Technology*, 43 (17), 6844-6850.
- Duffy TA, Iwanowicz LR and McCormick SD (2014) Comparative responses to endocrine disrupting compounds in early life stages of Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquatic Toxicology*, 152, 1-10.
- Hallgren S and Olsen KH (2010) Effects on guppy brain aromatase activity following short-term steroid and 4-nonylphenol exposures. *Environmental Toxicology*, 25 (3), 261-271.
- Kobayashi K, Tamotsu S, Yasuda K and Oishi T (2005) Vitellogenin-immunohistochemistry in the liver and the testis of the medaka, *Oryzias latipes*, exposed to 17beta-estradiol and p-nonylphenol. *Zoological Science*, 22 (4), 453-461.
- Villeneuve DL, Villalobos SA, Keith TL, Snyder EM, Fitzgerald SD and Giesy JP (2002) Effects of waterborne exposure to 4-nonylphenol on plasma sex steroid and vitellogenin concentrations in sexually mature male carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*, 47 (1), 15-28.
- Shioda T and Wakabayashi M (2000) Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 40, (3), 239-243.

- Yang FX, Xu Y and Wen S (2005) Endocrine-disrupting effects of nonylphenol, bisphenol A, and *p,p'*DDE on *Rana nigromaculata* tadpoles. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 75 (6), 1168-1175.
- Park CJ, Kang HS and Gye MC (2010) Effects of nonylphenol on early embryonic development, pigmentation and 3,5,3'-triiodothyronine-induced metamorphosis in *Bombina orientalis* (*Amphibia: Anura*). *Chemosphere*, 81 (10), 1292-1300.
- Kloas W, Lutz I and Einspanier R (1999) Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals *in vitro* and *in vivo*. *Science of the Total Environment*, 225 (1-2), 59-68.
- Fort DJ and Stover EL (1997) Development of short-term, whole-embryo assays to evaluate detrimental effects on amphibian limb development and metamorphosis using *Xenopus laevis*. *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Modeling and Risk Assessment*, 6, 376-390.
- Selcer KW and Verbanic JD (2014) Vitellogenin of the northern leopard frog (*Rana pipiens*): Development of an ELISA assay and evaluation of induction after immersion in xenobiotic estrogens. *Chemosphere*, 112, 348-354.
- Matsumura N, Ishibashi H, Hirano M, Nagao Y, Watanabe N, Shiratsuchi H, Kai T, Nishimura T, Kashiwagi A and Arizono K (2005) Effects of nonylphenol and triclosan on production of plasma vitellogenin and testosterone in male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28 (9), 1748-1751.
- Nice HE (2005) Sperm motility in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) is affected by nonylphenol. *Marine Pollution Bulletin*, 50 (12), 1668-1674.
- Marin MG, Rigato S, Ricciardi F and Matozzo V (2008) Lethal and estrogenic effects of 4-nonylphenol in the cockle *Cerastoderma glaucum*. *Marine Pollution Bulletin*, 57 (6-12), 552-558.
- Ricciardi F, Matozzo V and Marin MG (2008) Effects of 4-nonylphenol exposure in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) and crabs (*Carcinus aestuarii*) with particular emphasis on vitellogenin induction. *Marine Pollution Bulletin*, 57 (6-12), 365-372.

- Matozzo V and Marin MG (2005) Can 4-nonylphenol induce vitellogenin-like proteins in the clam *Tapes philippinarum*? *Environmental Research*, 97 (1), 43-49.
- Czech P, Weber K and Dietrich DR (2001) Effects of endocrine modulating substances on reproduction in the hermaphroditic snail *Lymnaea stagnalis* L. *Aquatic Toxicology*, 53 (2), 103-114.
- Sohoni P and Sumpter JP (1998) Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology*, 158 (3), 327-339.
- Preuss TG, Gurer-Orhan H, Meerman J and Ratte HT (2010) Some nonylphenol isomers show antiestrogenic potency in the MVLN cell assay. *Toxicology in Vitro*, 24 (1), 129-134.
- Jolly C, Katsiadaki I, Morris S, Le Belle N, Dufour S, Mayer I, Pottinger TG and Scott AP (2009) Detection of the anti-androgenic effect of endocrine disrupting environmental contaminants using *in vivo* and *in vitro* assays in the three-spined stickleback. *Aquatic Toxicology*, 92 (4), 228-239.
- Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L and Wang XR (2005) Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol *in vitro*. *Toxicology*, 216 (2-3), 197-203.
- Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS and Lee K (2003) Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicological Sciences*, 75 (1), 40-46.
- Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, Xie Q, Perkins R, Owens W and Sheehan DM (2003) Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chemical Research in Toxicology*, 16 (10), 1338-1358.
- Ishihara A, Nishiyama N, Sugiyama S and Yamauchi K (2003) The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor. *General and Comparative Endocrinology*, 134 (1), 36-43.
- Ying F, Ding C, Ge R, Wang X, Li F, Zhang Y, Zeng Q, Yu B, Ji R and Han X (2012) Comparative evaluation of nonylphenol isomers on steroidogenesis of rat Leydig Cells. *Toxicology in Vitro*, 26 (7), 1114-1121.
- Wu JJ, Wang KL, Wang SW, Hwang GS, Mao IF, Chen ML and Wang PS (2010) Differential effects of nonylphenol on testosterone secretion in rat Leydig cells. *Toxicology*, 268 (1-2), 1-7.

- Chang LL, Wun WS and Wang PS (2012) Effects of nonylphenol on aldosterone release from rat zona glomerulosa cells. *Chemico-Biological Interactions*, 195 (1), 11-17.
- Kortner TM and Arukwe A (2007) The xenoestrogen, 4-nonylphenol, impaired steroidogenesis in previtellogenic oocyte culture of Atlantic cod (*Gadus morhua*) by targeting the StAR protein and P450scc expressions. *General and Comparative Endocrinology*, 150 (3), 419-429.
- Matsunaga H, Mizota K, Uchida H, Uchida T and Ueda H (2010) Endocrine disrupting chemicals bind to a novel receptor, microtubule-associated protein 2, and positively and negatively regulate dendritic outgrowth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 114 (5), 1333-1343.
- Bevan CL, Porter DM, Schumann CR, Bryleva EY, Hendershot TJ, Liu H, Howard MJ and Henderson LP (2006) The endocrine-disrupting compound, nonylphenol, inhibits neurotrophin-dependent neurite outgrowth. *Endocrinology*, 147 (9), 4192-4204.
- Iwata M, Eshima Y, Kagechika H and Miyaura H (2004) The endocrine disruptors nonylphenol and octylphenol exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development. *Immunology Letters*, 94 (1-2), 135-139.
- Liu PS, Liu GH and Chao WL (2008) Effects of nonylphenol on the calcium signal and catecholamine secretion coupled with nicotinic acetylcholine receptors in bovine adrenal chromaffin cells. *Toxicology*, 244 (1), 77-85.
- Nakajin S, Shinoda S, Ohno S, Nakazawa H and Makino T (2001) Effect of phthalate esters and alkylphenols on steroidogenesis in human adrenocortical H295R cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10 (3), 103-110.
- Masuno H, Okamoto S, Iwanami J, Honda K, Shiosaka T, Kidani T, Sakayama K and Yamamoto H (2003) Effect of 4-nonylphenol on cell proliferation and adipocyte formation in cultures of fully differentiated 3T3-L1 cells. *Toxicological Sciences*, 75 (2), 314-320.