

4-ノニルフェノール（分岐型）（CAS no. 84852-15-3）

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	－	○	○	○	○	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

4-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、動物試験において、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。

(1) 生態影響（魚類）

- 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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- 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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Jin 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°C、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 α mRNA 相対発現量、肝臓中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の高値が認められた。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Li 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、50 μ g/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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Jin ら(2011)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 5、50 μ g/L の濃度(設定濃度)に1ヶ月齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}$ 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 μ 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 α 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 μ g/L の濃度(設定濃度)に4ヶ月齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}$ 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 μ 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 μ g/L の濃度(設定濃度)に1日齢から7日間ばく露(20 $^{\circ}$ 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 α mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Jin ら(2009)によって、ノニルフェノール(Sigma-Aldrich、CAS#84852-15-3) 10、25、50、100 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 α 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 μ 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 μ 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 μ 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 α 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 μ 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 α mRNA 相対発現量、全身中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- Lee ら(2002)によって、ノニルフェノール(Aldrich、mixture of ring and chain isomers とされる。CAS#記載なし) 5、50、100、200、500 μ 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 μ g/L 以上のばく露区で肝臓中コリオゲニンL mRNA 発現、100 μ 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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- 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 $\mu\text{g/L}$ 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 $\mu\text{g/L}$ 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。

また、4-ノニルフェノール(Acros、mixture of isomers、CAS#記載なし) 20、100、500 $\mu\text{g/L}$ 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 $\mu\text{g/L}$ 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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

- 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 $\mu\text{g/L}$ 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 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体 α 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。

想定されるメカニズム：エストロゲン様作用

(2) 生態影響(両生類)

- Fort と Stover (1997)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) 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。

想定されるメカニズム：甲状腺ホルモン様作用

(3) アンドロゲン作用

- Sohoni 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 μM (=0.0220 から 2,200 $\mu\text{g/L}$)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 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、 EC_{50} 値約 1 μM (=220 $\mu\text{g/L}$)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

(4) 抗アンドロゲン作用

- Jolly 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 μM (=0.00000228、0.000228、0.0228、2.28、228 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 48 時間ばく露(5 α -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 α -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 μM (=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。
- Xu 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 μM (=22、220、2,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(5 α -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 μM (=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。
- Lee 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 μ M(=0.22、2.2、22、220、2,200 μ 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、IC₅₀ 値 0.781 μ M(=172 μ 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 μ M(=22、220、2,200 μ 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、IC₅₀ 値 1.97 μ M(=433 μ 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) 0.1、1、10、100 μ M(=22、220、2,200、22,000 μ g/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、IC₅₀ 値 2.6 μ M(=572 μ g/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。

(5) 抗甲状腺ホルモン作用

- Ishihara 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 μ M(=1,760 μ g/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 μ M(=220 μ g/L)の濃度で由来甲状腺ホルモン受容体 β 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。

(6) ステロイド産生への影響

- Ying 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 μ M(=220、1,100、2,200、4,400 μ g/L)の濃度に6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、5 μ M(=1,100 μ 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 μ M(=1,100 μ 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。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用

- Kortner と Arukwe(2007)によって、4-ノニルフェノール(Fluka、technical mixture とされる。CAS#記載なし) 1、10、50、100 μ M(=220、2,200、11,000、22,000 μ 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 μ M(=2,200 μ g/L)の濃度で11-ケトテストステロン産生量、P450_{scc} mRNA 相対発現量の低値、50 μ M(=11,000 μ g/L)以上の濃度で17 β -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。

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 Leboulenger 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 α -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 (P450scc) 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.
- Knoebl 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 17beta-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 17beta-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 17beta-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.

(平成 27 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 参考資料 2-1 より抜粋)