

化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 -EXTEND2022- (案)  
付属資料

## 付 属 資 料

- 付属資料1：EXTEND2016における内分泌かく乱作用に関する試験法の概要
- 付属資料2：信頼性評価及び試験の実施状況
- 付属資料3：要望物質の検出状況（平成28年度～令和2年度）
- 付属資料4：化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2016)概要
- 付属資料5：経済協力開発機構（OECD）の内分泌かく乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワーク（Conceptual Framework）
- 付属資料6：UNEP Overview Report (2017)に記載されている潜在的内分泌かく乱特性を根拠とした規制事例
- 付属資料7：欧州の動向
- 付属資料8：米国の動向
- 付属資料9：主な論文（平成28年度～令和4年度）
- 付属資料10：化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会委員名簿（平成28年度以降）

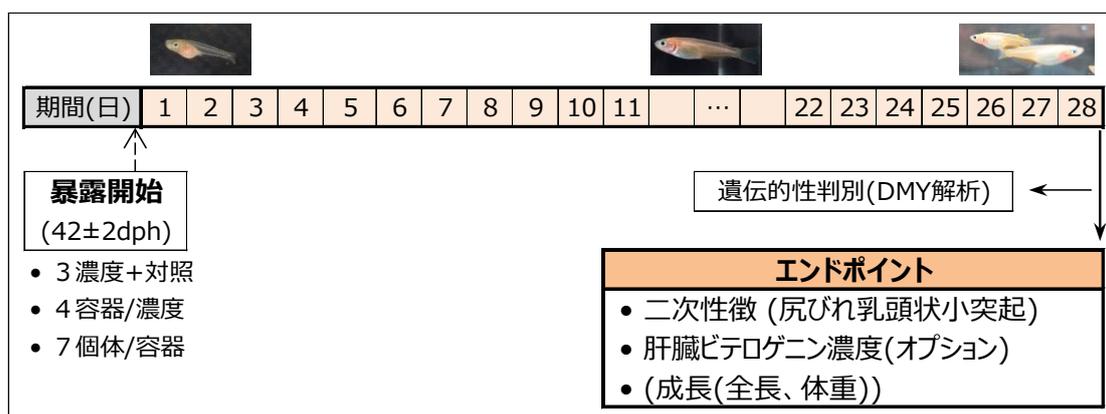
## 付属資料 1 EXTEND2016 における内分泌かく乱作用に関する試験法の概要

### (1) 生殖に及ぼす影響に関する試験（魚類試験）

#### ①魚類短期繁殖試験（OECD TG229 : Fish Short Term Reproduction Assay, FSTRA）

FSTRA は、性的に成熟し繁殖可能な状態にある雌雄の成魚を試験生物とする。試験では、試験水槽にメス及びオス各 3 個体を収容し、21 日間にわたり試験物質（化学物質）によるばく露を行う。ばく露期間中、メスが産んだ卵を回収して産卵数及び受精率を調べる。また、ばく露終了時に生存する個体について肝臓ビテロゲン濃度及び二次性徴（乳頭状小突起を発現する尻びれの節板数）を測定する。本試験法については、化学物質のエストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、アロマターゼ阻害作用（ステロイド合成阻害作用）のほか、視床下部-下垂体-生殖腺系（HPG 軸）に対する作用も検出可能とされている。FSTRA のテストガイドライン（TG229）は、2009 年（平成 21 年）に公表されているが、その後、日本より提案したメダカを試験生物とする場合の試験条件等が変更された改訂版が 2012 年（平成 24 年）に公表されている。FSTRA については、平成 22 年度より、日米二国間協力の下で試験法の妥当性及び有効性の検証、OECD への TG の修正提案に向けた検討が進められ、以降、平成 28 年度までに、EXTEND2010 の枠組み（第 1 段階評価）で参考とする知見の収集等を目的として、生殖に及ぼす影響に関わる内分泌かく乱作用（作用モード）の陽性物質（魚類等に対する作用が既知の物質）及び陰性物質を用いた検証試験が実施されている。

米国（US.EPA）の内分泌かく乱物質スクリーニング計画（EDSP）では、FSTRA をエストロゲン系（Estrogen pathway）及びアンドロゲン系（Androgen pathway）に関する Tier 1（スクリーニング）試験法として採用している。ただし、EDSP に適用される TG（OPPTS 890.1350）では、試験生物をファットヘッドミノー（4.5～6 か月齢）に限定し、エンドポイントには GSI 及び生殖腺組織を必須、血漿中性ステロイドホルモン濃度をオプションのエンドポイントとする点で OECD TG229 と異なる。



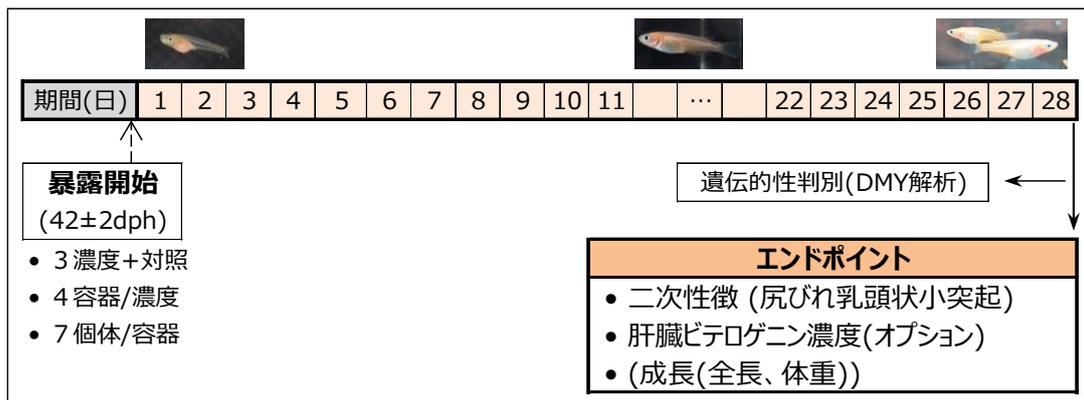
#### ②メダカを用いた魚類 21 日間スクリーニング試験（OECD TG230 : 21-day Fish Assay: A Short-Term Screening for Oestrogenic and Androgenic Activity, and Aromatase Inhibition, 21D-FA）

21D-FA は、エンドポイントに繁殖に関わるエンドポイント（産卵数、受精率等）を含まないこと以外、FSTRA とほぼ同様の試験法である。21D-FA のテストガイドライン（TG 230）は、FSTRA と同様に、2009 年（平成 21 年）に公表されている。21D-FA については、TG 化の過程で、エストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン及びアロマターゼ阻害作用の陽性物質及び陰性物質を用いた検証試験

(リングテスト) が実施されているが、EXTEND の枠組みで検証試験は実施していない。

### ③ 幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (Juvenile Medaka Anti-Androgen Screening Assay, JMASA) (開発中: OECD へ GD 化のプロジェクトを提案)

JMASA は、受精後 42 日齢 (6 週齢) 前後の二次性徴 (尻びれの乳頭状小突起) が発現前の幼若期メダカを試験生物とする。試験では、各水槽に 7 個体を収容し、28 日間 (4 週間) にわたり試験物質 (化学物質) によるばく露を行う。ばく露終了時に、エンドポイントとして二次性徴の発現状況 (乳頭状小突起を発現している節板数) を調べる。エンドポイントの解析は、性決定遺伝子 (*dmy* 遺伝子) に基づき決定する遺伝的雌雄ごとに行う。化学物質の抗アンドロゲン作用については、遺伝的オスにおける二次性徴発現の低下から評価する。遺伝的メスにおける二次性徴の発現から試験物質のアンドロゲン作用も検出できる。また、必須のエンドポイントではないが、肝臓中のビテロゲニン濃度を測定した場合には、試験物質のエストロゲン作用、抗エストロゲン作用及びアロマトラーゼ阻害作用を検出することも可能である。JMASA については、2016 年 (平成 28 年) に、日本より OECD へ GD 化に関するプロジェクトを提案し、承認されている。TG 化に向けて試験法の検証及び精緻化を目的として抗アンドロゲン作用の陽性物質、エストロゲン作用の陽性物質、陰性物質等を用いて検証試験を実施している。



### ④ メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (OECD TG240 : Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT))

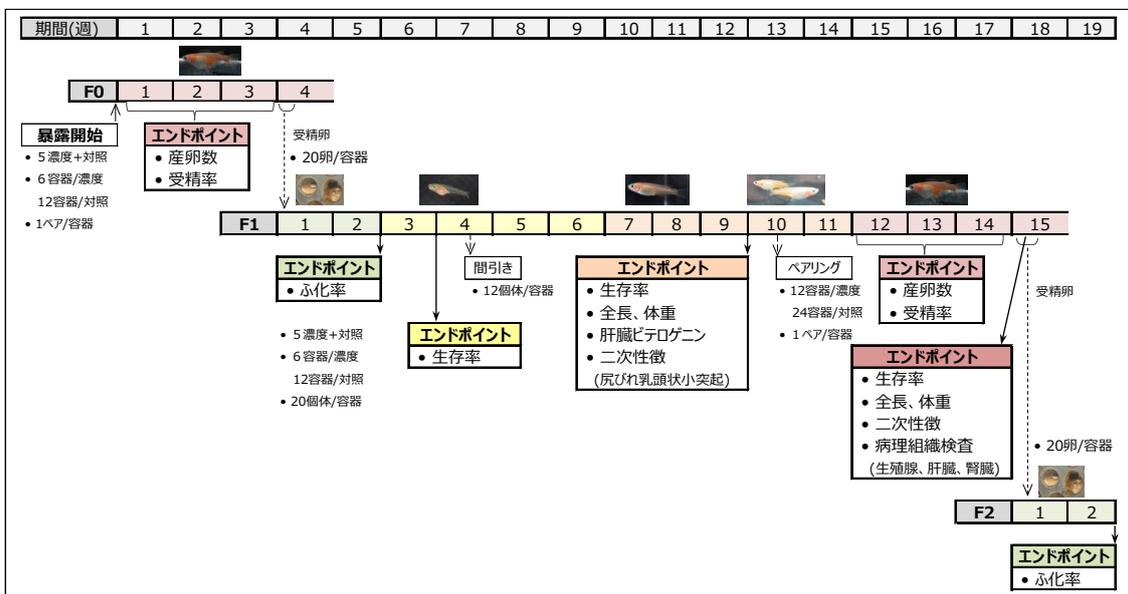
MEOGRT は、メダカを試験生物種とする 19 週間の試験である。試験では、性的に成熟し繁殖可能な状態にある雌雄の成魚を試験生物 (F0 世代) として試験物質 (化学物質) によるばく露を開始する。F0 世代のエンドポイントは産卵状況のみである。F0 世代のばく露で得られた受精卵で F1 世代 (子世代) のばく露を開始する。F1 世代では、エンドポイントとして、受精卵のふ化率、受精 4 週間までの生存率、受精後 9~10 週目 (未成魚期) における生残率、成長 (全長及び体重)、ビテロゲニン (mRNA 又は蛋白発現量)、二次性徴 (尻びれの乳頭状小突起) 及び外見上の性比、初回産卵までの時間、受精 12~14 週目における産卵状況 (産卵数及び受精率) 及び受精 15 週間後 (繁殖ステージ終了後) の生存個体における生残率、成長、二次性徴及び病理組織学的所見 (生殖腺、肝臓、腎臓) を調べる。これらの個体については性決定遺伝子 (*dmy* 遺伝子) に基づき遺伝的性を確認し、遺伝的雌雄ごとにエンドポイントの解析を行う。また、F1 世代の繁殖ステージで得られた受精卵で F2 世代 (孫世代) のばく露を行う。F2 世代については、エンドポイントとしてふ化率のみ測定する。これらのエンドポイ

ントに対する影響から、化学物質の内分泌かく乱作用のほか、致死、成長及び繁殖に対する母体を通じた化学物質の経代影響を評価できると考えられる。

2009年（平成21年）に、日米両国が共同でOECDへメダカ多世代試験法（MMT）のTG化に関するプロジェクトを提案し、日米二国間協力の下で開発が進められ、2015年（平成27年）にOECDにおいてテストガイドライン（TG240）が公表された。

米国EDSPでは、エストロゲン系及びアンドロゲン系のTier 2試験としてMEOGRTを採用している。EDSPでは、独自のTG（OCSPP 890.2200）が適用されるが、このTGの規定は基本的にOECD TG240と同じである。

MEOGRTについては、平成24年度までに日米両国によって実施されたエストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン及びステロイド合成阻害作用の陽性物質を用いたメダカ多世代試験（MMT）の結果に基づいて試験法の検証が実施されている。また、EXTEND2016の枠組みでは、令和2年度までに第1段階試験でエストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を有することが示唆された6物質を対象にOECD TG240に準拠した試験が実施されている。



## (2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験(両生類試験)

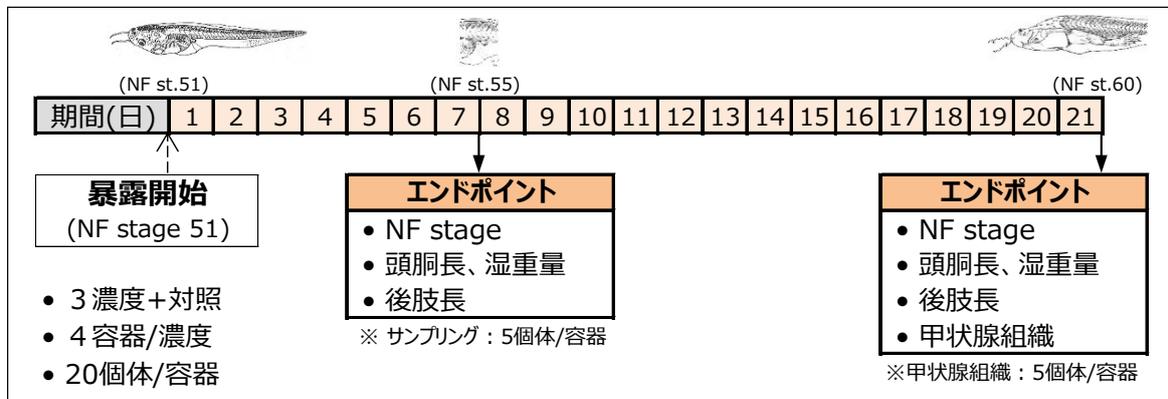
### ①両生類変態試験（OECD TG231：The Amphibian Metamorphosis Assay, AMA）

AMAは、アフリカツメガエルのNieuwkoop and Faber（NF）stage 51の幼生を試験生物として、21日間にわたる化学物質によるばく露を行う。ばく露開始から7日後に、一部の個体を取り上げて、発達段階（NF stage）の確認、頭胴長、後肢長及び体重の測定を行う。また、ばく露終了時に生存する個体について、ばく露7日後と同様のエンドポイントを調べるほか、一部の個体（5個体/水槽）を対象に甲状腺組織を検査し、異常の有無及び重症度を調べる。本試験では、これらのエンドポイントの測定結果を基に、化学物質の甲状腺受容体を介した作用のほか、甲状腺ホルモンの生合成系、視床下部-下垂体-甲状腺系（HPT軸）に対する作用を検出できるとされている。

AMAのテストガイドライン（TG231）は、2009年（平成21年）に公表されている。AMAについては、OECDによるTG化のためのリングテスト（Phase 1、2及び3 Validation）において、甲状腺ホルモン作用の陽性物質及び甲状腺系（甲状腺ホルモンの合成・代謝系）に対する阻害作用を持つ化学

物質等を用いた試験が実施されている。また、EXTEND2010/2016 の枠組みでの適用性及び有効性の検証、第1段階評価で参考とする知見の収集等を目的として、平成27年度から甲状腺に及ぼす影響に関わる内分泌かく乱作用の陽性物質及び陰性物質を用いた検証試験が実施されている。

米国 EDSP では、AMA を甲状腺系に対する Tier 1 のスクリーニング試験法として採用しており、適用される TG (OCSPP 890.2200) の規定は、基本的に OECD TG231 と同じである。

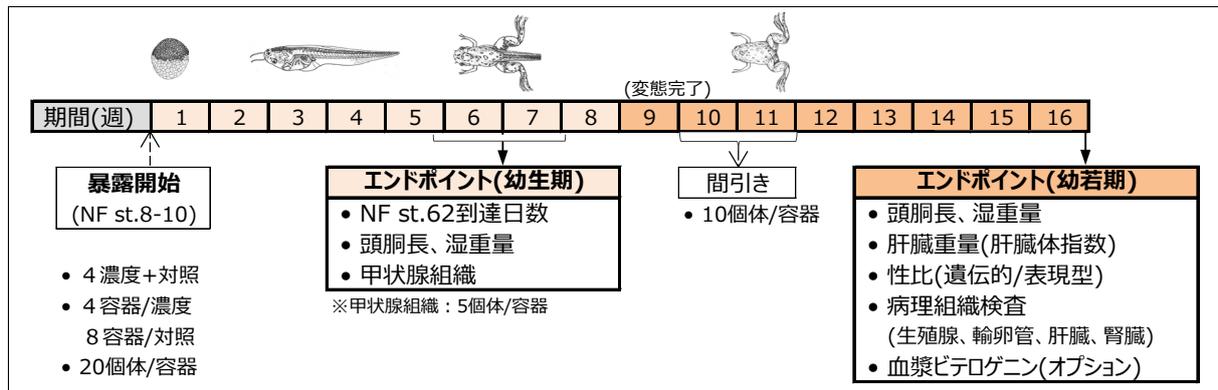


## ②幼生期両生類成長発達試験 (OECD TG241 : The Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA))

LAGDA は、アフリカツメガエルの NF stage 8~10 の幼生 (胚体) を試験生物として、約 16 週間にわたる化学物質 (試験物質) によるばく露を行う。ばく露期間中に、甲状腺に対する影響を調べるための幼生期のエンドポイントとして、各個体が NF stage 62 到達に要した日数を調べ、一部の個体について NF stage 62 における頭胴長及び体重の測定並びに甲状腺組織の検査を行う。すべての個体が NF stage 66 に達して変態を完了した時点で水槽内の個体数の調整 (間引き) を行い、以降、対照区における NF stage 62 到達日 (平均日数) から 10 週間までばく露を継続する。また、ばく露終了時に、幼若期のエンドポイントとして、成長 (頭胴長、体重)、肝臓体指数、性比 (遺伝的性比と表現型性比のギャップ) 及び主要な臓器 (生殖腺、輸卵管、腎臓、肝臓) を対象として病理組織学的検査を行う。これら幼若期のエンドポイントについては、遺伝的雌雄ごとに解析する。遺伝的性は、性決定遺伝子 DMW に基づいて判別する。LAGDA では、これらのエンドポイントから、甲状腺 (変態) に対する影響のほか、致死、成長及び生殖腺の発達に対する化学物質の影響を評価できると考えられる。ただし、EXTEND2010 の枠組みで LAGDA を使用する場合には、変態 (甲状腺系) に対する影響に関するエンドポイント測定までを試験期間とする。

LAGDA は、2015 年 (平成 27 年) にテストガイドライン (TG241) が公表されている。日米二国間協力の下で、2009 年 (平成 21 年) に共同で OECD へ提出した SPSF に基づいて、ADGRA (Amphibian Development, Growth and Reproduction Assay) として開発が進められたが、2010 年に、日米間の合意を踏まえて SPSF が修正され、以降、LAGDA として開発が進められた。平成 24 年度までに日米両国で、LAGDA のプロトコルに基づいて、主にエストロゲン、アンドロゲン及び抗エストロゲン作用の陽性物質を用いて検証試験が実施されている。また、平成 25 年度以降、試験法の妥当性及び有効性、EXTEND2010 の枠組みでの適用性の検討及び参考とする知見の収集等を目的として、甲状腺ホルモン作用の陽性物質及び甲状腺系 (甲状腺ホルモンの合成・代謝系) に対する阻害作用を持つ化学物質等を用いた検証試験が実施されている。

米国の EDSP では、甲状腺系の Tier 2 試験として LAGDA を採用しており、適用される US.EPA のテストガイドライン (OCSPP 890.2300) の規定は基本的に OECD TG241 と同じである。



### ③ゼノパス自由胚甲状腺試験 (Xenopus Eleutheroembryo Thyroid Assay, XETA)

XETA は、甲状腺ホルモン応答遺伝子と GFP 遺伝子を導入 (トランスジェニック) したアフリカツメガエルの幼生 (NF stage 45-46) を試験生物とする。試験では、化学物質 (試験物質) に 72 時間ばく露し、ばく露後に GFP の蛍光強度を測定し、甲状腺ホルモン受容体を介した作用を調べる。甲状腺ホルモン作用 (アゴニスト作用) については試験物質のみでばく露する系、抗甲状腺ホルモン作用 (アンタゴニスト作用) については、試験物質とトリヨードサイロニン (T3) に混合でばく露する系から得られた結果から評価するプロトコルが検討されている。リングテスト (Phase 1 及び 2) の結果から、甲状腺ホルモン作用は検出できるものの、甲状腺系 (甲状腺ホルモンの合成・代謝系) に対する阻害作用を持つ化学物質に対する感度が低いことが指摘されている。XETA については、2019 年 (令和元年) にテストガイドライン (TG248) が公表されている。

### (3) 成長に及ぼす影響に関する試験(無脊椎動物試験)

#### ①オオミジンコ繁殖試験/アネックス 7: 仔虫の性別決定に関するガイダンス (OECD TG211: Daphnia magna Reproduction Test/ANNEX 7: Guidance for the identification of neonate sex)

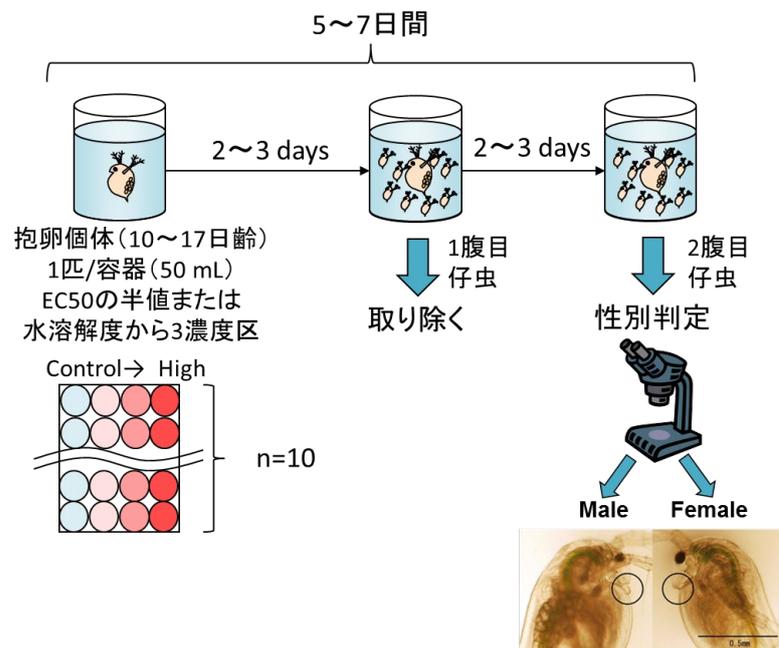
オオミジンコ繁殖試験は、主に産仔数をエンドポイントとして化学物質の甲殻類 (無脊椎動物) の繁殖に対する影響を調べる試験法であるが、産仔された幼体 (仔虫) の性比 (オスの発生) をエンドポイントとすることで、幼若ホルモン様作用を持つ化学物質の影響を評価できる。オオミジンコ繁殖試験のテストガイドライン (TG211) は、1998 年 (平成 10 年) に公表され、2008 年に、日本提案の仔虫の性別決定に関するガイダンス (ANNEX 7) を追加した改訂版が公表されている。

#### ②ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験 (Short-term Juvenile Hormone Activity Screening Assay using Daphnia magna, JHASA) (開発中: OECD へ TG 化プロジェクトを提案)

JHASA は、オオミジンコの抱卵個体を試験生物として、約 1 週間にわたり化学物質にばく露する。ばく露後に産まれた仔虫について性比を観察し、オスの出現率をエンドポイントとして化学物質の幼若ホルモン様作用を検出 (スクリーニング) する。2016 年 (平成 28 年) に日本より TG 化に関するプロジェクト提案 (SPSF) を OECD に行い承認されている。

JHASA については、平成 23 年度から、試験法の有効性及び再現性等の検証を目的に、農薬や精油

成分等でミジンコに対する幼若ホルモン作用が疑われる化学物質を用いた検証試験を実施している。また、OECDでのTG化に向けた検証の一環として国内及び国際的なリングテストを実施している。



### ③ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験（開発中）

EXTEND2010/2016の枠組みで、成長に対する影響の第1段階生物試験に適用できる試験法が必要であることから、平成26年度より、試験法の検討に着手し、ミジンコの脱皮回数をエンドポイントとする評価法等が検討されたが、令和3年度までに試験デザインは確定していない。

### ④ミジンコ多世代試験（Daphnids multi-generation test）（不採用）

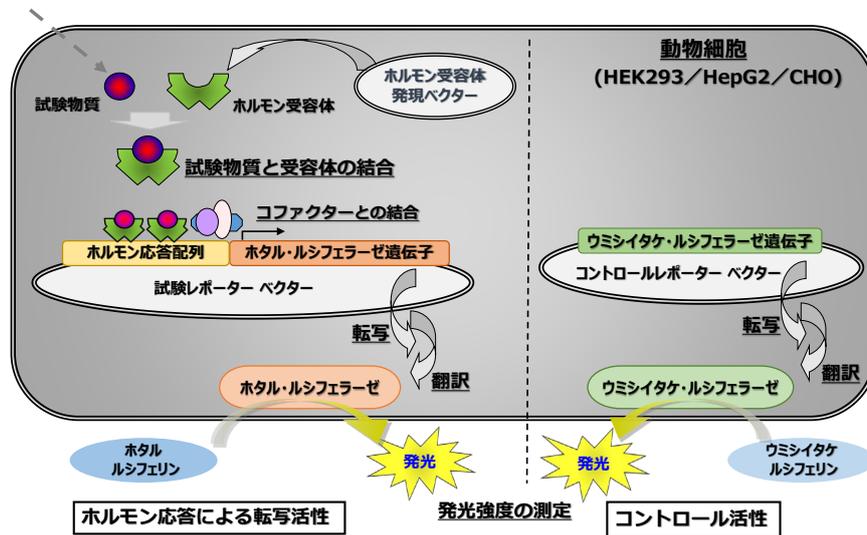
ミジンコ多世代試験は、平成22年度から平成25年度まで、日米二国間協力の下で、欧米を中心にOECDでTG化が検討されていたカイアシ類（コペポッド）を用いたフルライフサイクル試験及びアミ（ミシッド）を用いた2世代繁殖試験との比較検証を行いつつ試験デザインの検討を進めてきた。その後は、OECDへのTG化の提案も視野に試験法の開発を進めてきたが、平成29年度までに実施した検証試験の結果、ミジンコ類に対して多世代（経世代）影響を示す化学物質が見つからなかったことから、試験法開発については保留（中断）することとされた。

## （4） 生殖に及ぼす影響に関する試験管内試験

### ①メダカのエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体を用いるレポータージーン試験

生殖に及ぼす影響に関する試験管内試験としては、動物細胞にホルモン受容体発現ベクター、試験レポーターベクター及びコントロールベクター等を一過的に導入する一過性発現細胞系のデュアル・ルシフェラーゼ・レポーターアッセイ法を基本原理とするメダカのエストロゲン受容体 $\alpha$  (ER $\alpha$ )及びアンドロゲン受容体 $\beta$  (AR $\beta$ )を用いるレポータージーン試験法が開発されている。メダカER $\alpha$ 及びAR $\beta$ を用いるレポータージーン試験は、第2期日英共同研究の成果を基に開発された試験法であり、それぞれ動物細胞として、HEK293（ヒト胎児腎細胞株）又はHepG2（ヒト肝癌由来細胞株）を用いる。エストロゲン作用あるいはアンドロゲン作用を調べるアゴニスト系試験では、メダカER $\alpha$ 又はAR $\beta$ に対する転写活性化能を指標として試験物質のEC<sub>50</sub>値を算出する。また、抗エストロゲン

作用あるいは抗アンドロゲン作用を調べるアンタゴニスト検出系試験では、それぞれ試験系に陽性物質として  $17\beta$ -エストラジオール又は 11-ケトテストステロンを共添加し、陽性物質の転写活性能に対する阻害作用として試験物質の  $IC_{50}$  値を算出する。メダカ  $ER\alpha$  及び  $AR\beta$  を用いるレポーター遺伝試験については、基礎的な知見の蓄積を目的として、平成 29 年度より、FSTRA 及び JMASA の検証に用いた陽性物質等について試験を実施している。



## (5) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験管内試験

### ①ニシツメガエルの甲状腺ホルモン受容体を用いるレポーター遺伝試験

甲状腺に及ぼす影響に関する試験管内試験としては、生殖に関する試験管内試験と同様に、一過性発現細胞系のデュアル・ルシフェラーゼ・レポーターアッセイ法を基本原理とするニシツメガエルの甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  ( $TR\beta$ ) を用いるレポーター遺伝試験法が開発されている。ニシツメガエル  $TR\beta$  レポーター遺伝試験は、第 3 期日英共同研究の成果を基に開発された試験法であり、動物細胞として HepG2 を用いる。甲状腺ホルモン作用を調べるアゴニスト系試験では、ニシツメガエル  $TR\beta$  に対する転写活性化能を指標として試験物質の  $EC_{50}$  値を算出し、抗甲状腺ホルモン作用を調べるアンタゴニスト検出系試験では、試験系に陽性物質として供添加するトリヨードサイロニンの転写活性能に対する阻害作用として試験物質の  $IC_{50}$  値を算出する。ニシツメガエル  $TR\beta$  レポーター遺伝試験については、基礎的な知見の蓄積を目的として、平成 29 年度より、AMA 及び LAGDA の検証に用いた陽性物質等について試験を実施している。

## (6) 成長に及ぼす影響に関する試験管内試験

### ①ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝試験

成長に及ぼす影響に関する試験管内試験としては、生殖あるいは甲状腺に関する試験管内試験と同様に、一過性発現細胞系のデュアル・ルシフェラーゼ・レポーターアッセイ法を基本原理とするミジンコの脱皮ホルモン受容体 (EcR) を用いるレポーター遺伝試験が開発されている。ミジンコ EcR レポーター遺伝試験は、EXTEND2010 の基盤的研究の成果を基に開発された試験法であり、動物細胞として CHO (チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株) を用いる。脱皮ホルモン作用を調べるア

ゴニスト系試験では、ミジンコ EcR に対する転写活性化能を指標として試験物質の EC<sub>50</sub> 値を算出する。抗脱皮ホルモン作用を調べるアンタゴニスト検出系試験については、理論的に実施可能であるが、これまで検証試験も含めて実施されていない。また、ミジンコ EcR レポータージーン試験については、陽性対照物質として用いている 20-ヒドロキシエクジソン以外に脱皮ホルモン作用の陽性物質等を用いた検証試験も実施されていない。

## ②ミジンコ幼若ホルモン受容体レポータージーン試験

ミジンコ幼若ホルモン受容体レポータージーン試験は、ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポータージーン試験と同様に、CHO を用いる一過性発現細胞系のデュアル・ルシフェラーゼ・レポーターアッセイ法を基本原理とする試験法である。ミジンコの幼若ホルモン受容体 (JhR) を用いる試験管内試験については、EXTEND2010 の基盤的研究の成果として、平成 25 年度までに、ミジンコの JhR 遺伝子 (Methoprene-tolerant) と Steroid receptor coactivator の部分配列を用いるツーハイブリッドルシフェラーゼアッセイ法 (THLA) が開発されたが、下流の遺伝子の試験物質による転写活性化を定量的に評価できないことから、幼若ホルモン応答配列を介した転写活性化を定量できるレポータージーン試験法の開発が進められている。ミジンコ JhR レポータージーン試験については、平成 28 年度に基本的なプロトコルが確立されたが、Fold Activation の最大値が低いことから、平成 29 年度に試験系に使用する幼若ホルモン受容体エレメントを改良し、改良された試験プロトコルについて、JHASA の結果を参考に幼若ホルモン作用の陽性物質を用いて検証試験を実施している。

付表 1 生殖に及ぼす影響に関する試験法と検出可能な作用

試験法	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	ステロイド合成阻害 (アロマターゼ阻害)	視床下部—下垂体—生殖腺軸
メダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験	○	○	—	—	—	—
メダカアンドロゲン受容体 β レポータージーン試験	—	—	○	○	—	—
OECD TG229 メダカ FSTRA	○	○	○	—	○	○
OECD TG230 メダカ 21D-FA	○	○	○	—	○	—
JMASA	(○)	(○)	○	○	(○)	—
OECD TG240 MEOGRT	○	○	○	○	○	○

○：検出可能な作用、—：検出できない作用、(○)オプションとして肝臓中ビテロゲニンを測定することで検出できる作用

付表2 甲状腺に及ぼす影響に関する試験法と検出可能な作用

試験法	作用				
	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン生成、代謝阻害	視床下部—下垂体—甲状腺軸	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
ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体βレポーター遺伝子試験	○	○	—	—	—
OECD TG231 AMA	○	○	○	○	—
OECD TG241 LAGDA	○	○	○	○	(○)
XETA	○	○	—	—	—

○：検出可能な作用、—：検出できない作用、(○)生殖腺組織観察及びオプションとして血中ビテロゲニンを測定することで検出できる作用

付表3 生長に及ぼす影響に関する試験法と検出可能な作用

試験法	作用			
	幼若ホルモン	抗幼若ホルモン	脱皮ホルモン	抗脱皮ホルモン
ミジンコ幼若ホルモン受容体レポーター遺伝子試験	○	○	—	—
ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験	—	—	○	○
JHASA	○	—	—	—
OECD TG211 DRT Annex 7	○	—	—	—
ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験	—	—	○	(検討中)

○：検出可能な作用、—：検出できない作用

付属資料2 信頼性評価及び試験の実施状況

付表1—1 信頼性評価と第1段階試験管内試験の結果概要

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
<u>エストロン</u>	EC <sub>50</sub> =5.4×10 <sup>-9</sup> (0.043)	ND	ND	IC <sub>50</sub> =1.6×10 <sup>-6</sup> (0.22)	—	—	—	—
<u>4-t-ヘンチルフェノール</u>	EC <sub>50</sub> =9.7×10 <sup>-7</sup> (0.0010)	ND	ND	IC <sub>30</sub> =1.7×10 <sup>-5</sup> (0.0018)	—	—	—	—
<u>4-ヒドロキシ安息香酸メチル</u>	EC <sub>50</sub> =7.0×10 <sup>-5</sup> (0.000038)	ND	ND	ND	—	—	—	—
<u>4-ニルフェノール(分岐型)</u>	EC <sub>50</sub> =3.6×10 <sup>-8</sup> (0.0049)	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
<u>ビスフェノールA</u>	EC <sub>50</sub> =2.2×10 <sup>-7</sup> (0.0008)	ND	ND	IC <sub>50</sub> =7.0×10 <sup>-6</sup> (0.056)	—	ND	—	—
<u>17β-エストラジオール</u>	EC <sub>50</sub> =1.6×10 <sup>-10</sup> (1.0)	—	ND	IC <sub>50</sub> =1.4×10 <sup>-6</sup> (0.45)	—	—	—	—
<u>17α-エチニルエストラジオール</u>	EC <sub>50</sub> =5.1×10 <sup>-11</sup> (3.1)	ND	ND	IC <sub>50</sub> =1.4×10 <sup>-7</sup> (2.4)	—	—	—	—
<u>4-ヒドロキシ安息香酸プロピル</u>	EC <sub>50</sub> =7.0×10 <sup>-6</sup> (0.000033)	ND	ND	ND	—	—	—	—
<u>ベンゾフェノン-2</u>	EC <sub>50</sub> =1.6×10 <sup>-6</sup> (0.00010)	ND	EC <sub>50</sub> =4.4×10 <sup>-5</sup> (0.000048)	IC <sub>50</sub> =4.0×10 <sup>-5</sup> (0.0097)	ND	IC <sub>50</sub> =7.9×10 <sup>-5</sup> (-)	—	—
<u>ペンタメタリン</u>	EC <sub>50</sub> =3.3×10 <sup>-6</sup> (0.000050)	ND	ND	EC <sub>50</sub> =3.1×10 <sup>-6</sup> (-)	—	—	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
<u>4-<i>t</i>-オクチルフェノール</u>	EC <sub>50</sub> =3.5×10 <sup>-8</sup> (0.005)	ND	ND	ND	—	ND	—	—
<u>りん酸トリフェニル</u>	EC <sub>50</sub> =9.7×10 <sup>-6</sup> (0.000021)	ND	ND	ND	—	—	—	—
<u>1-ナフトール</u>	EC <sub>50</sub> =7.8×10 <sup>-5</sup> (0.0000027)	ND	PC <sub>10</sub> =3.3×10 <sup>-5</sup> (-)	ND	—	ND	—	—
<u>スルファメトキサゾール</u>	EC <sub>50</sub> =9.7×10 <sup>-6</sup> (0.000017)	—	—	ND	—	—	—	—
<u>フェンバレート</u>	EC <sub>50</sub> =2.4×10 <sup>-6</sup> (0.0000049)	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
<u>りん酸トリクレジル</u>	EC <sub>50</sub> =2.3×10 <sup>-6</sup> (0.000029)	ND	ND	ND	—	—	—	—
<u>安息香酸ベンジル</u>	EC <sub>50</sub> =6.0×10 <sup>-5</sup> (0.0000028)	—	—	—	—	—	—	—
<u>4-<i>t</i>-ブチルフェノール</u>	EC <sub>50</sub> =6.3×10 <sup>-8</sup> (0.001)	ND	—	—	—	—	—	—
<u>4-メチルベンジリテンカンファー</u>	EC <sub>50</sub> =2.7×10 <sup>-5</sup> (0.0000063)	ND	—	ND	ND	ND	—	—
<u>ペルメトリン</u>	EC <sub>50</sub> =2.7×10 <sup>-5</sup> (0.0000063)	ND	—	ND	ND	ND	—	—
<u>フタル酸ジイソブチル</u>	PC <sub>10</sub> =3.0×10 <sup>-6</sup> (0.000011)	ND	ND	ND	—	—	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
<u>ダイアジノン</u>	PC <sub>10</sub> =1.0×10 <sup>-5</sup> (0.0000021)	ND	ND	ND	—	—	—	—
<u>トリクロサン</u>	PC <sub>10</sub> =2.0×10 <sup>-6</sup> (0.000017)	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
クロルビ <sup>o</sup> リホス	PC <sub>10</sub> =1.1×10 <sup>-6</sup> (0.000019)	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
ホ <sup>o</sup> リ(オキシエチレン)=ニルフェニルエーテル類(重合度が 1-15)	ND	—	—	—	—	—	—	—
ホ <sup>o</sup> リ(オキシエチレン)=ニルフェニルエーテル類(重合度が 1)	PC <sub>10</sub> =1.0×10 <sup>-6</sup> (0.000025)	—	—	—	—	—	—	—
ホ <sup>o</sup> リ(オキシエチレン)=ニルフェニルエーテル類(重合度が 2)	PC <sub>10</sub> =4.6×10 <sup>-6</sup> (0.0000054)	—	—	—	—	—	—	—
2,4-ジ <sup>o</sup> クロフェノール	PC <sub>10</sub> =1.8×10 <sup>-5</sup> (0.00000067)	ND	ND	ND	—	—	—	—
2-ナフトール	PC <sub>10</sub> =6.9×10 <sup>-6</sup> (0.0000011)	—	—	—	—	ND	—	—
<u>シアナジン</u>	ND	IC <sub>50</sub> =6.1×10 <sup>-7</sup> (0.00053)	ND	ND	—	—	—	—
<u>フェニトイン</u>	ND	IC <sub>50</sub> =2.1×10 <sup>-6</sup> (0.00016)	ND	ND	—	IC <sub>30</sub> =6.3×10 <sup>-5</sup> (-)	—	—
メフェナム酸	ND	linIC <sub>30</sub> =6.5×10 <sup>-5</sup> (0.0000026)	ND	ND	—	—	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
フルタミド	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =1.4×10 <sup>-6</sup> (0.45)	ND	ND	—	ND
ジクロフェナク	ND	ND	ND	linIC <sub>30</sub> =3.0×10 <sup>-5</sup> (0.019)	ND	IC <sub>30</sub> =3.9×10 <sup>-5</sup> (-)	—	—
カルバリル	ND	ND	ND	IC <sub>30</sub> =3.1×10 <sup>-6</sup> (0.0097)	—	ND	—	—
ペルフルオロオクタノ酸	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =7.1×10 <sup>-5</sup> (0.0021)	—	ND	—	—
ジウロン	—	ND	—	IC <sub>30</sub> =5.4×10 <sup>-6</sup> (0.0056)	—	—	—	—
フェイトロチオン	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =5.6×10 <sup>-6</sup> (0.027)	—	—	—	—
ベノミル	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =3.3×10 <sup>-6</sup> (0.11)	—	—	—	—
プロシミドン	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =6.1×10 <sup>-5</sup> (0.015)	ND	ND	—	—
酢酸クロルマジノン	ND	ND	ND	lin.IC <sub>30</sub> =4.9×10 <sup>-7</sup> (1.39)	—	—	—	—
マンゼブ	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =1.8×10 <sup>-6</sup> (0.22)	ND	ND	—	—
マンネブ	ND	ND	ND	IC <sub>50</sub> =1.2×10 <sup>-6</sup> (0.32)	ND	ND	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
トナリト	ND	ND	—	IC <sub>50</sub> =8.1×10 <sup>-6</sup> (0.048)	—	—	—	—
2,4,6-トリプロモフェノール	—	ND	—	—	—	IC <sub>50</sub> =4.6×10 <sup>-5</sup> (-)	—	—
テブフェノジト	—	—	—	—	—	—	—	EC <sub>50</sub> =7.7×10 <sup>-6</sup> (1.05)
P-ジクロロベンゼン	ND	ND	—	ND	—	—	—	—
N,N-ジメチルホルムアミド	ND	—	—	ND	—	—	—	—
2,4-トルエンジアミン	ND	—	—	ND	—	—	—	—
ヒトラジン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
フェンチオン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
カルボフラン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ジクロロホス	—	—	—	ND	—	—	—	—
ジクロプロモメタン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
フェノールビタール	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
アクリルアミド	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
アラクロール	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—
2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D、 2,4-PA)	ND	ND	ND	ND	—	ND	—	—
テトラプロモビスフェノール A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
ナフタレン	—	—	ND	—	—	—	—	—
モリネート	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
2,6-ジ- <i>t</i> -ブチル-4-メチルフェノール(BHT)	ND	—	—	ND	—	—	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
メソミル	ND	ND	—	ND	—	—	—	—
アトラジン	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
シマジン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
テカブロモシフェニルエーテル(PBDE#209)	ND	ND	—	ND	ND	ND	—	—
フェノール	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
二硫化炭素	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
2,4-ジニトロフェノール	—	—	—	—	—	ND	—	—
過塩素酸(パークロレート)	—	—	—	—	ND	ND	—	—
グリホサート	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ニトロベンゼン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
カルベンタジム	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
トリクロ酢酸	ND	—	—	ND	—	—	—	—
フィプロニル	—	—	—	ND	ND	ND	—	—
アクリロニトリル	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ジブロモクロロメタン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
テブコナゾール	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
ブタクロール	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
フルオランテン	ND	—	—	ND	ND	ND	—	—
2-ブロモプロパノン	—	ND	—	ND	—	—	—	—
1-ブロモプロパノン	—	—	—	—	ND	ND	—	—
ペルフルオロトデカン酸	—	—	—	—	ND	ND	—	—
メチル-t-ブチルエーテル	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
メトラクロール	—	—	—	—	ND	ND	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
スチレン	—	—	—	—	ND	ND	—	—
チオ尿素	—	—	—	—	ND	ND	—	—
2-メチルプロパノール-2-オール( <i>tert</i> -ブチルアルコール)	—	—	—	—	ND	ND	—	—
クロロタロニル(TPN)	—	—	—	—	ND	ND	—	ND
ジラム	—	—	—	—	ND	ND	—	—
プロピコナゾール	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
リニユロン	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
ジメトエート	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
エチレングリコールモノエチルエーテル	—	—	—	—	ND	ND	—	—
イプロシオン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
メラミン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ジブチルスズ	—	ND	—	—	—	—	—	—
ピレン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ジクロベニル	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
シヘルメトリン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
ヒリプロキシフェン	ND	—	—	—	—	—	—	—
メタラキシル	—	ND	—	ND	—	—	—	—
<i>o</i> -フェニルフェノール	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
フルトラニル	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
マイクロブタニル	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
セルトラリン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—

物質名	示唆された作用ごとの作用濃度(M)及び相対活性比							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
p-ニトロフェノール	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
アゾキシストロビン	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
クロチアニジン	ND	—	—	ND	—	—	—	—
チアメトキサム	ND	—	—	—	—	—	—	—
ハロコート	ND	—	—	—	ND	ND	—	—
アセタミプリド	—	ND	ND	—	ND	ND	—	—
クロトリマゾール	ND	ND	ND	ND	—	—	—	—
エチレンチオウレア	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	—

○：作用が示唆された、ND：作用が示唆されなかった、—：未実施、物質名に下線を付した物質について第1段階生物試験(メダカ OECD TG229)を実施済みである。

\* 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であり、第1段階試験管内試験の試験対象候補物質：ベンジルパラベン(4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル)、パラブエン、ヒドロクロチアジド、チオシアン酸及びその塩類、サリチル酸及びその塩類、クロピラミン、カルバマゼピン、カフェイン、アミオダロン、パロセチン、ジフェノキサール、メトキサジン、プロピサミド、プロパルギット、ナプロモジフェニルエーテル類、モノブチルスズ、イミダクロプリド、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アセフェート、りん酸トリス(2-クロロエチル)、ロキシロマイシン、*n*-ヘキサン、トリクロホン(DEP)、4-ヒニル-1-シクロヘキセン、エチレンオキシド、ジクロロ酢酸、2,4-ジニトロトルエン、3,4-ジクロロアニリン、アセトアルデヒド、クロロベンゼン、ヒドロキノン、ベンゼン、トリクロエチレン、チウラム、キシレン、エピクロヒドリン、エチレングリコールモノメチルエーテル、トルエン、エチルベンゼン、シアニド、3-ベンジリテン=カンファー、ジメチルスルホキシド、フタル酸ジ-*n*-オクチル

\* 現時点では試験対象物質としない物質：*o*-ジクロロベンゼン、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩(C=10-14)、トリフルリン、アジピン酸、フェナントレン、1-ブタノール、ベンジルアルコール、メタクリル酸メチル、EPN、アクリル酸、ジノック、テトラクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、フタル酸ジメチル、メルカプト酢酸、アクロレイン、ジエチレングリコール、2-プロパノール、塩化ビニルモノマー、クロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、テトラクロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、ホルムアルデヒド、クレゾール、チオベンカルブ、1,2,3-トリクロロプロパン、酢酸 2-エトキシエチル、塩化メチル(クロメタン)、1,2-ジクロロエタン、スピノサト、2-ブトキシエタノール(エチレングリコールモノブチルエーテル)、エチレンジアミン四酢酸、オクタプロモジフェニルエーテル類、1,1-ジクロロエチレン(塩化ビニリデン)、2-エチルヘキサン酸、*N,N*-ジメチルアセトアミド、スルファピリジン、グリタマイシン、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、トリメプリーム、スルファジアジン、1,3-ブタジエン、ジクワット(ジクアトジプロミド)、トリクロピル、チオファネートメチル、エチレングリコール、シアン化物(シアン化水素)、メチルエチルケトン、メチルセルロース、イソシアヌ酸、トテカメチルシクロヘキサシロキサ

\* 第一種特定化学物質に新たに指定(平成26年5月1日施行)されたため、信頼性評価を実施しない物質：1,2,5,6,9,10-ヘキサプロシクロトデカノール類

付表 1-2 第1段階生物試験(メダカを用いた OECD TG229)の結果概要

物質名	示唆された作用			
	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	繁殖等に関する有害作用 最小影響濃度 LOEC 無影響濃度 NOEC
エストロン	○	ND	ND	LOEC:1,009 ng/L NOEC:272 ng/L
4- <i>t</i> -ペンチルフェノール	○	ND	ND	LOEC:940 mg/L NOEC:227 mg/L
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	○	ND	ND	LOEC:9.75 mg/L NOEC:1.90 mg/L
4-ニルフェノール(分岐型)	○	ND	ND	LOEC:51.8 µg/L NOEC:18.8 µg/L
ビスフェノール A	○	ND	ND	LOEC:4.67 mg/L NOEC:0.826 mg/L
17β-エストラジオール	○	ND	ND	LOEC:553 ng/L NOEC:115 ng/L
17α-エチニルエストラジオール	○	ND	ND	LOEC:84.9 ng/L NOEC:17.8 ng/L
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	○	ND	ND	LOEC:0.926 mg/L NOEC:0.311 mg/L
ベンゾフェノン-2	○	ND	ND	LOEC:9.53 mg/L NOEC:0.939 mg/L
ペンタシメタリン	○	ND	ND	LOEC:100 µg/L NOEC:28.8 µg/L
4- <i>t</i> -オクチルフェノール	○	ND	ND	ND
りん酸トリフェニル	ND	△	ND	LOEC:44.9 µg/L NOEC:17.1 µg/L
フタル酸ジイソブチル	ND	△	ND	ND
シアナジン	ND	ND	ND	LOEC:1.02 mg/L NOEC:0.349 mg/L
フェニトイン	ND	ND	ND	LOEC:8.72 mg/L NOEC:4.76 mg/L
ダイアジン	ND	ND	ND	LOEC:196 µg/L NOEC:38 µg/L
1-ナフトール	ND	ND	ND	LOEC:857 µg/L NOEC:258 µg/L

物質名	示唆された作用			
	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	繁殖等に関する有害作用 最小影響濃度 LOEC 無影響濃度 NOEC
トリクロサン	ND	ND	ND	LOEC:353 µg/L NOEC:177 µg/L
スルファメトキサゾール	ND	ND	ND	LOEC:3.38 mg/L NOEC:0.987 mg/L
フルタミド	ND	ND	ND	ND
フェンバレート	ND	ND	ND	ND
りん酸トリクレジル	ND	ND	ND	ND

○：作用が示唆された、△：試験管内試験の結果とは異なる作用が示唆された、ND：作用が示唆されなかった

物質名に下線を付した物質について第2段階生物試験(OECD TG240)を実施済みである。

なお、メダカを用いた OESD TG229 では抗アンドロゲン様作用は検出できない。

付表 1 - 3 第2段階生物試験(OECD TG240)の結果概要

物質名	確認された作用				
	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	繁殖等に関する有害作用 最小影響濃度 LOEC 無影響濃度 NOEC
エストロン	○	ND	ND	ND	LOEC:89.1 ng/L NOEC:28.5 ng/L
4-ニルフェノール(分岐型)	○	ND	ND	ND	LOEC:1.27 µg/L NOEC:—
ビスフェノール A	○	ND	ND	ND	LOEC:1,000 µg/L NOEC:330 µg/L
17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール	○	ND	ND	ND	LOEC:7.48 ng/L NOEC:2.36 ng/L
4- <i>t</i> -オクチルフェノール	○	ND	ND	ND	LOEC:9.91 µg/L NOEC:3.21 µg/L
りん酸トリフェニル※	ND	△	ND	ND	LOEC:48.4 µg/L NOEC:15.2 µg/L

○：作用が確認された、△：試験管内試験の結果とは異なる作用が確認された、ND：作用が確認されなかった

※りん酸トリフェニルについては、ステロイド合成阻害作用も示唆されている。

付属資料3 要望物質の検出状況(平成22年度～令和2年度)

要望年度	物質名(CAS No.)	分析法	環境実態調査	検出下限値 ng/L	検出範囲 検出頻度(地点数)
平成22年度	4- <i>t</i> -オクチルフェノール (140-66-9)	開発済	平成24年度詳細 環境調査実施	0.36	水質：nd～31ng/L 19/24
	2,4-ジ- <i>t</i> -ブチルフェノール (96-76-4)	開発済	平成24年度初期 環境調査実施	57	水質：nd 0/14
	4-(ジメチルベンジル)フェノール (599-64-4)	開発済	平成26年度詳細 環境調査実施	2.5	水質：nd～94ng/L 10/20
	<i>o</i> -トリジン (119-93-7)	開発済	平成24年度初期 環境調査実施	1.6	水質：nd 0/14
	ビスフェノールA (80-05-7)	開発済	平成26年度詳細 環境調査実施	1.7	水質：nd～280ng/L 18/20
	ベンゾフェノン (119-61-9)	開発済	平成24年度初期 環境調査実施	4.3	水質：nd～38ng/L 7/25
平成23年度	エクイリン (474-86-2)	開発済	平成25年度初期 環境調査実施	0.17	水質：nd 0/16
	クロルマジノン (1961-77-9)	開発済	平成25年度初期 環境調査実施	0.038	水質：nd 0/18
	酢酸クロルマジノン (302-22-7)			0.033	水質：nd～0.76ng/L 13/18
	プロピルパラベン (94-13-3)	開発済	平成24年度初期 環境調査実施	14	水質：nd～16ng/L 1/16
	メチルベンジリデンカンファー (36861-47-9)	開発済	平成25年度初期 環境調査実施	440	水質：nd 0/17
平成24年度	トリクロサン (3380-34-5)	開発済	平成26年度初期 環境調査実施	0.00013	水質：0.00076～ 0.093ng/L 16/16
	スルファメトキサゾール (723-46-6)	開発済	平成26年度初期 環境調査実施	0.005	水質：nd～0.19ng/L 11/16
	クロルテトラサイクリン (57-62-5)	開発済	平成26年度初期 環境調査実施	0.046	水質：nd 0/16
	クラリスロマイシン (81103-11-9)	開発済	平成26年度初期 環境調査実施	0.0008	水質：nd～0.49ng/L 13/17

注) 医薬品等の環境中濃度の実態把握のための項目も含む。

nd:検出下限値未満

要望 年度	物質名(CAS No.)	分析法	環境実態調査	検出下限値 ng/L	検出範囲 検出頻度(地点数)
平成 26 年度	ジクロフェナク (15307-86-5)	開発済	平成 28 年度初 期環境調査実施	0.17	水質：nd～76ng/L 15/16
	エリスロマイシン (114-07-8)	開発済	平成 26 年度初 期環境調査実施	0.0049	水質：nd～0.03ng/L 6/17
	セルトラリン (79617-96-2)	開発済	平成 28 年度初 期環境調査実施	0.44	水質：nd～3.6ng/L 7/16
	パロキセチン (61869-08-7)	開発済	平成 28 年度初 期環境調査実施	0.65	水質：nd～2.9ng/L 1/16
	オキシテトラサイクリ ン(79-57-2)	開発済	平成 26 年度初 期環境調査実施	0.0029	水質：nd 0/14
平成 27 年度	エストロン(53-16-7)	開発済	平成 28 年度初 期環境調査実施	0.046	水質：nd～4.1ng/L 10/15
	エストロン-3-硫酸 (483-67-5)			0.068	水質：nd～4.1ng/L 10/15
	エストロン-3-グルクロ ニド(15087-01-1)			0.50	水質：nd 0/15
	4-ビニル-1-シクロヘキ セン(100-40-3)	開発済	平成 29 年度初 期環境調査実施	47	水質：nd 0/18
	フェニトイン(57-41-0)	開発済	平成 28 年度初 期環境調査実施	2.1	水質：nd～28ng/L 2/15
	りん酸トリフェニル (115-86-6)	開発済	平成 29 年度初 期環境調査実施	11	水質：nd～24ng/L 3/18
平成 28 年度	ケトプロフェン (22071-15-4)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	0.055	水質：nd～50ng/L 12/17
	アジルサルタン (147403-03-0)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	0.037	水質：nd～24ng/L 17/18
	レボフロキサシン (100986-85-4)	開発済	令和元年度初期 環境調査実施	0.44	水質：nd～540ng/L 20/26
	塩酸メトフォルミン (1115-70-4)	開発済	令和元年度初期 環境調査実施	0.17	水質：nd～3,600ng/L 26/27
	クロトリマゾール (23593-75-1)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	0.043	水質：nd～0.48ng/L 11/16

注) 医薬品等の環境中濃度の実態把握のための項目も含む。

nd:検出下限値未満

要望 年度	物質名(CAS No.)	分析法	環境実態調査	検出下限値 ng/L	検出範囲 検出頻度(地点数)
平成 28 年度	フルボキサミン (54739-18-3)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	34	水質：nd 0/17
	アルベンダゾール (54965-21-8)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	1.1	水質：nd 0/16
	ヒドロクロロチアジド (58-93-5)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	0.091	水質：nd～0.48ng/L 11/16
	ピリドスチグミン (155-97-5)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	0.043	水質：nd～18ng/L 19/26
	サリチル酸ナトリウム (54-21-7)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	50	水質：nd～1,400ng/L 14/20
	クロミプラミン (303-49-1)	開発済	平成 30 年度初 期環境調査実施	0.020	水質：nd～1.5ng/L 8/16
平成 29 年度	ベンゾフェノン -4(4065-45-6)	開発済	令和 2 年度初 期環境調査実施	16	水質：nd～150ng/L 6/21
	アンピシリン(69-53-4)	開発済	令和 2 年度初 期環境調査実施	0.12	水質：nd～1.4ng/L 4/22
	チアムリン(55297-95-5)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	0.013	水質：nd～3.1ng/L 7/27
	バロプロ酸(99-66-1)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	3.1	水質：nd～24ng/L 9/27
	3-ベンジリデン=カンフ ァー(15087-24-8)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	23	水質：nd 0/28
	ベンジルパラベン (94-18-8)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	0.29	水質：nd～0.31ng/L 1/27
	ピリメタニル (53112-11-9)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	2.1	水質：nd 0/26
	(E)-アゾキシスロトビン (131860-33-8)	開発済	令和元年度初 期環境調査実施	1.1	水質：nd～100ng/L 14/28
	(Z)-アゾキシスロトビン (131860-33-8)			0.39	水質：nd～0.52ng/L 4/28
	ストレプトマイシン (57-92-1)	開発済	令和 3 年度初 期環境調査実施		

注) 医薬品等の環境中濃度の実態把握のための項目も含む。

nd:検出下限値未満

要望 年度	物質名(CAS No.)	分析法	環境実態調査	検出下限値 ng/L	検出範囲 検出頻度(地点数)
平成 29 年度	17 $\alpha$ -エチニルエストラ ジオール(57-63-6)	開発中			
	17 $\beta$ -エストラジオール (50-28-2)	開発中			
平成 30 年度	イベルメクチン (70288-86-7)	開発済	令和 3 年度初期 環境調査実施		
	ベンラファキシン (9343-69-5)	開発済	令和 2 年度初期 環境調査実施	0.24	水質 : nd~53ng/L 19/23
	0-デスメチルベンラフ ァキシン(93413-62-8)			6.0	水質 : nd~190ng/L 6/21
	クロフィブラート (637-07-0)	開発済	令和 2 年度初期 環境調査実施	28	水質 : nd 0/23
	クロフィブリン酸 (882-09-7)			33	水質 : nd 0/23
	イマザリル(35554-44-0)	開発済	令和 2 年度初期 環境調査実施	3.9	水質 : nd 0/21
令和 元 年度	ベンゾフェノン -3(131-57-7)	開発済	令和 3 年度初期 環境調査実施		
	メフェナム酸(61-68-7)	開発済	令和 3 年度初期 環境調査実施		
	アミオダロン (1951-25-3)	開発済	令和 3 年度初期 環境調査実施		
	p-メトキシケイ皮酸 2- エチルヘキシル (5466-77-3)	開発済	令和 3 年度初期 環境調査実施		
	アトルバスタチン (134523-00-5)	開発済	令和 4 年度初期 環境調査予定		
	シプロフロキサシン (85721-33-1)	開発中			
令和 2 年度	4-t-ブチルフェノール (98-54-4)	開発中			
	N-デスタモキシフェン (31750-48-8)	開発中			

注) 医薬品等の環境中濃度の実態把握のための項目も含む。

nd:検出下限値未満

要望 年度	物質名(CAS No.)	分析法	環境実態調査	検出下限値 ng/L	検出範囲 検出頻度(地点数)
令和2 年度	タモキシフェン (10540-29-1)	開発中			
	ミクロコナゾール (22916-47-8)	開発中			
	フルコナゾール (86386-73-4)	開発中			

注) 医薬品等の環境中濃度の実態把握のための項目も含む。

nd:検出下限値未満

付属資料4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー（EXTEND2016）概要(1)

年度 開催日	会場	内容(要約)	参加者
平成28年度 12月7日(水)	朝日新聞東京本社・ 新館2階	欧州から2人の講師をお招きして、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討の状況等について、専門的な観点から講演いただくとともに、国内外で進めている取組み及び日英共同研究の成果等について報告した。	121名
平成29年度 平成30年 2月22日(木)	東京国際交流館 プ ラザ平成3階 国際 交流会議場	欧州から2人の講師をお招きして、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討の状況等について、専門的な観点から講演いただくとともに、国内で進めている研究の成果等について報告した。	96名
平成30年度 平成31年 1月15日(火)	東京国際交流館 プ ラザ平成3階 国際 交流会議場	英国から講師をお招きして、EUにおける化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討の状況等について、専門的な観点から講演いただくとともに、国内で進めている研究の成果等について報告した。	119名
令和元年度 令和2年 2月21日(金)	主婦会館プラザエフ 7階 カトレア	欧米から2人の講師をお招きして、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討の状況等について、専門的な観点から講演いただくとともに、国内で進めている研究の成果等について報告した。	72名
令和2年度 2月25日(木)	オンライン開催	EXTEND2016の実施状況等について、国内の講師により講演を行うとともに、国内で進めているリスク評価について報告した。	132名
令和3年度 3月2日(水)	オンライン開催	欧州から2人の講師をお招きして、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討の状況等について、専門的な観点から講演いただくとともに、国内で進めている研究成果等についても報告した。	151名

付属資料4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー（EXTEND2016）概要(2)

年度 開催日時	プログラム
平成 28 年度 12 月 7 日(水) 13:30～17:00	<p>13:30 開会挨拶 環境省 [海外招待講演]</p> <p>13:35 内分泌かく乱化学物質ばく露によるヒト健康リスク及び野生生物リスクはかなり過小評価されているかもしれない Åke Bergman (スウェーデン毒性科学研究センター (Swedish Toxicology Sciences Research Centre, Swetox))</p> <p>14:25 内分泌かく乱化学物質の環境ハザード・リスク評価 (EHRA) : SETAC Pellston ワークショップ™における成果報告より Peter Matthiessen (英国有害物質諮問委員会 (Hazardous Substances Advisory Committee, HSAC))</p> <p>[環境省の取組報告]</p> <p>15:30 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応－EXTEND2016－(環境省)</p> <p>[国内外の取組等に関する講演]</p> <p>15:55 化学物質の内分泌かく乱作用の生態影響に関する試験法 鎌迫 典久 (国立環境研究所)</p> <p>16:25 内分泌かく乱化学物質研究に関する日英共同研究の成果および今後の展望について 井口 泰泉 (横浜市立大学)</p> <p>17:00 閉会 環境省</p>
平成 29 年度 2 月 22 日(木) 13:30～17:00	<p>13:30 開会挨拶 環境省 [海外からの講演者]</p> <p>13:35 欧州連合 (EU) における内分泌かく乱化学物質の規制動向 ZhiChao Dang (オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM))</p> <p>14:25 生態毒性学における内分泌かく乱 農薬活性物質を中心にした試験及び評価 Lennart Weltje (BASF 社)</p> <p>[環境省の取組報告]</p> <p>15:30 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応－EXTEND2016－(環境省)</p> <p>[国内の講演者]</p> <p>15:45 日本における妊馬由来エクインエストロゲン類の存在実態と生態影響評価 有菌 幸司 (熊本県立大学)</p> <p>16:20 水環境中の汚染医薬品による生態影響の理解にむけて 井原 賢 (京都大学大学院)</p> <p>17:00 閉会 環境省</p>

年度 開催日時	プログラム
平成 30 年度 1 月 15 日 (火) 13:30～17:00	13:30 開会挨拶 環境省 国内の講演者 13:35 内分泌かく乱物質研究から 27 年：今までの経験から今後の展開へ 井口 泰泉 (横浜市立大学) 14:20 魚類・甲殻類に対する化学物質の内分泌かく乱作用の試験法開発 山本裕史 (国立環境研究所) 海外からの講演者 15:25 EU における内分泌かく乱物質：科学的根拠、規制、試験実施の必要性の現状 Andreas Kortenkamp (英国 ブルネル大学 (Brunel University London)) 環境省の取組報告 16:25 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応－EXTEND2016－ (環境省) 17:00 閉会 環境省
令和元年度 2 月 21 日 (金) 13:30～17:00	13:30 開会挨拶 環境省 海外からの講演者 13:35 化学物質の内分泌かく乱作用のスクリーニング及び試験に関する歴史的経緯と米国の取組 Leslie Touart (コンサルタント、元米国環境保護庁 (US EPA)) 14:25 欧州連合(EU)における潜在的内分泌かく乱化学物質(EDCs)－同定、評価及び規制 Mike Roberts (コンサルタント、元英国 環境・食料・農村地域省 (UK DEFRA)) 国内の講演者 15:35 座礁・漂着鯨類における残留性有機汚染物質の蓄積レベルと経年変化の解析 国末 達也 (愛媛大学) 16:15 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応－EXTEND2016－ (環境省) 16:35 日本の化学物質審査規制法に基づくノニルフェノールの生態リスク評価 (環境省) 16:55 閉会 環境省

年度 開催日時	プログラム
令和2年度 2月25日(木) 13:00～17:00	<p>13:30 開会挨拶 (環境省)</p> <p>13:35 「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 (EXTEND2016)」による取組みの概要 (環境省)</p> <p>13:55 魚類、無脊椎動物を用いた内分泌かく乱作用の試験法開発状況と主な試験結果について 山本 裕史 (国立環境研究所)</p> <p>14:35 EXTEND2016における試験管内試験及び両生類試験の開発及び検証 大西 悠太 (いであ株式会社)</p> <p>15:25 EXTEND2016における作用・影響評価の実施状況について 川嶋 之雄 (日本エヌ・ユー・エス株式会社)</p> <p>16:00 化学物質の内分泌かく乱作用に関する国際協力 (日英、日米等)、内外研究のトピックス等 井口 泰泉 (横浜市立大学)</p> <p>16:40 化学物質審査規制法に基づくリスク評価の進捗など (特にノニルフェノールについて) (環境省)</p> <p>17:00 閉会 環境省</p>
令和3年度 3月2日(水) 15:00～19:00	<p>15:00 開会挨拶 (環境省)</p> <p>15:05 野生生物の個体群でみられる生殖影響と内分泌かく乱 小林 亨 (静岡県立大学)</p> <p>15:45 日本の水環境における医薬品成分の存在実態について 中田 典秀 (京都大学)</p> <p>16:25 「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 (EXTEND2016)」による取組み状況等 (環境省)</p> <p>17:10 内分泌かく乱特性を有する農薬の同定 - EUにおけるアプローチ及び活動 Maria Arena (European Food Safety Authority 欧州食品安全機関)</p> <p>18:00 EURION クラスタについて Henrik Holbech (University of Southern Denmark)</p> <p>19:00 閉会 環境省</p>

付属資料5 経済協力開発機構(OECD)の内分泌かく乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワーク(Conceptual Framework)

2018年版

哺乳類及び哺乳類以外の生物を対象とした試験法					
レベル1 既存知見及び試験以外の情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>Physical &amp; chemical properties, e.g., MW reactivity, volatility, biodegradability.</li> <li>All available (eco)toxicological data from standardized or non-standardized tests.</li> <li>Read across, chemical categories, QSARs and other <i>in silico</i> predictions, and ADME model predictions.</li> </ul>				
レベル2 選択された内分泌機構/パスウェイに関する情報を提供する試験管内試験(哺乳類及び哺乳類以外の生物を対象とした試験法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estrogen (OECD TG 493) or androgen receptor binding affinity (US EPA TG OPPTS 890.1150)</li> <li>Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455, ISO 19040-3), yeast estrogen screen (ISO 19040-1 &amp; 2) TG 457).</li> <li>Androgen receptor transactivation (OECD TG 458).</li> <li>Steroidogenesis in vitro (OECD TG 456).</li> <li>Aromatase assay (US EPA TG OPPTS 890.1200)</li> <li>Thyroid disruption assays (e.g. thyroperoxidase inhibition, transthyretin binding)</li> <li>Retinoid receptor transactivation assays</li> <li>Other hormone receptors assays as appropriate</li> <li>High-throughput screens</li> </ul>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>哺乳類を対象とした試験法</th> <th>哺乳類以外の生物を対象とした試験法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uterotrophic assay (OECD TG 440).</li> <li>Hershberger assay (OECD TG 441).</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231).</li> <li>Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229).</li> <li>21-day fish assay (OECD TG 230).</li> <li>Androgenized female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148).</li> <li>EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (draft OECD TG).</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	哺乳類を対象とした試験法	哺乳類以外の生物を対象とした試験法	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uterotrophic assay (OECD TG 440).</li> <li>Hershberger assay (OECD TG 441).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231).</li> <li>Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229).</li> <li>21-day fish assay (OECD TG 230).</li> <li>Androgenized female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148).</li> <li>EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (draft OECD TG).</li> </ul>
哺乳類を対象とした試験法	哺乳類以外の生物を対象とした試験法				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uterotrophic assay (OECD TG 440).</li> <li>Hershberger assay (OECD TG 441).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231).</li> <li>Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229).</li> <li>21-day fish assay (OECD TG 230).</li> <li>Androgenized female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148).</li> <li>EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (draft OECD TG).</li> </ul>				
レベル3 選択された内分泌機構/パスウェイに関する情報を提供する生物試験					

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Xenopus</i> embryonic thyroid signalling assay (XETA) (draft OECD TG).</li> <li>• Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA) (draft OECD GD).</li> <li>• Short-term juvenile hormone activity screening assay using <i>Daphnia magna</i> (draft OECD TG).</li> <li>• Rapid androgen disruption adverse outcome reporter (RADAR) assay (draft OECD TG).</li> </ul>
<p>レベル 4 内分泌に関連したエンドポイントにおける悪影響に関する情報を提供する生物試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeated dose 28-day study (OECD TG 407).</li> <li>• Repeated dose 90-day study (OECD TG 408).</li> <li>• Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500)</li> <li>• Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450)</li> <li>• Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414).</li> <li>• Combined Chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-3).</li> <li>• Reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421).</li> <li>• Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422).</li> <li>• Developmental neurotoxicity (OECD TG 426).</li> <li>• Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study (OECD TG 410).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fish sexual development test (FSDT) (OECD TG 234).</li> <li>• Larval Amphibian Growth &amp; Development Assay (LAGDA) (OECD TG 241).</li> <li>• Avian Reproduction Assay (OECD TG 206).</li> <li>• Fish early life stage (FELS) toxicity test (OECD TG 210).</li> <li>• New guidance document on harpacticoid copepod development and reproduction test with <i>Amphiascus</i> (OECD GD 201).</li> <li>• <i>Potamopyrgus antipodarum</i> reproduction test (OECD TG 242).</li> <li>• <i>Lymnaea stagnalis</i> reproduction test (OECD TG 243).</li> <li>• Chironomid Toxicity Test (TG 218 &amp; TG 219).</li> <li>• <i>Daphnia Magna</i> reproduction test (with male induction) (OECD TG 211).</li> <li>• Earthworm Reproduction Test (OECD TG 222).</li> <li>• Enchytraeid Reproduction Test (OECD TG 220).</li> <li>• Sediment Water <i>Lumbriculus</i> Toxicity Test Using Spiked Sediment (OECD TG 225).</li> <li>• Predatory mite reproduction test in soil (OECD TG 226).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subchronic dermal toxicity: 90-day study (OECD TG 411).</li> <li>• 28-day (subacute) inhalation toxicity study (OECD TG 412).</li> <li>• Subchronic inhalation toxicity: 90-day study (OECD TG 413).</li> <li>• Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents (OECD TG 409).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collembolan Reproduction Test in Soil (OECD TG 232).</li> </ul>
<p>レベル5 内分泌に関連したエンドポイントのみならず生物のより広範な生活環境における悪影響に関する情報を提供するより包括的な生物試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) (OECD TG 443).</li> <li>• Two-generation reproduction toxicity study (OECD TG 416, most recent update).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fish Life Cycle Toxicity Test (FLCTT) (US EPA TG OPPTS 850.1500).</li> <li>• Medaka Extended One-Generation Reproduction Test (MEOGRT) (OECD TG 240).</li> <li>• Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG OCSPP 890.2100/740-C-15-003).</li> <li>• Sediment Water Chironomid Life Cycle Toxicity Test (OECD TG 233).</li> <li>• <i>Daphnia</i> Multigeneration test for assessment of EDCs (draft OECD TG).</li> <li>• Zebrafish extended one-generation reproduction test (ZEOGRT) (draft OECD TG).</li> </ul>

付属資料6 UNEP Overview Report (2017)に記載されている潜在的内分泌かく乱特性を根拠とした規制事例

国・地域	化学物質名	具体的規制内容
EU	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品への可塑剤としての使用量を0.1重量%未満に制限。
	ビスフェノールA	ポリカーボネート製哺乳瓶製造に対する制限として食品接触剤プラスチックの食品への特定移行量を0.6mg/kg未満に制限。
	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	業務用及び家庭用クリーニング、布皮地処理、金属加工、化粧品等への使用量を0.1重量%未満に制限。
フランス	ビスフェノールA	食品接触材料への使用禁止。
スウェーデン	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品包装に用いられる光沢被膜剤への使用禁止。 家庭用水道管に用いられる二成分エポキシ樹脂への使用禁止。
ベルギー	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品に用いられる食品接触材料への使用禁止。
デンマーク	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品に用いられる食品接触材料への使用禁止。
米国	DEHP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品への使用量を0.1重量%未満に制限。
カナダ	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	パルプ工場における年間使用量を1998年時の少なくとも97%削減するための汚染防止計画。 あらゆる製品の製造輸入における年間使用量を1998年時の95%削減するための汚染防止計画。
	ビスフェノールA	ポリカーボネート製哺乳瓶の輸入、販売、広告の禁止。 産業廃水によるビスフェノールA汚染の防止計画の策定及び実行を要請する通知(Notice)。 化粧品の成分ホットリスト(Ingredient Hotlist)への追加対象。
	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品のビニール中含有量は1,000mg/kgを超過してはならない。
	リンデン	許容不可能な健康及び環境リスクを示す神経毒性を持つ内分泌活性物質であるため登録継続しない。
ブラジル	DEHP、DBP、BBP	ビニール製玩具中の可塑剤としての使用量を0.1重量%未満に制限。
	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用（製造、輸入）禁止。
香港	DEHP、DBP、BBP	玩具又はチャイルド（ケア）製品中のDEHP、DBP、BBPの総含有量0.1重量%以下に制限。

国・地域	化学物質名	具体的規制内容
韓国	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	これらの物質を含有する家庭用クリーナー、インク、ペンキ、業務用クリーナー、洗剤、洗剤、皮なめし剤の製造、輸出、販売、貯蔵、輸送、使用の制限。
南アフリカ	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用禁止。
インド	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用禁止。
イスラエル	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品中組成物としての使用禁止。
	ビスフェノールA	乳児向けの哺乳瓶及びコップへの使用禁止。

DEHP：フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

DBP：フタル酸ジブチル

BBP：フタル酸ベンジルブチル

ビスフェノールA：4,4'-イソプロピリデンジフェノール

## 付属資料7 欧州の動向

### 1. REACH 規則の運用事例

直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノールエトキシレート及び 4-*t*-オクチルフェノールエトキシレートの 2 物質群については該当物質に関する文書「Background document (Document developed in the context of ECHA's 6th recommendation for the inclusion of substances in Annex XIV)」において内分泌かく乱特性が選定理由として明記されており、2019 年 7 月 4 日分までに認可申請を行わないと、2021 年 1 月 4 日以降の取扱いができなくなる。

ただし、日没日以前に生産が停止した又は停止するであろう成形品又は複合成形品の修理のための、成形品としてのスペアパーツ又は複合製品の生産における物質の使用で、その物質がそれらの成形品又は複合製品の生産に使用され、それらがそれらのスペアパーツなしでは意図したように機能せず、その物質なしではスペアパーツを生産できない場合に限っては、日没日は 2023 年 3 月 1 日とされている。

更に、4-*t*-オクチルフェノールエトキシレートについては、COVID-19 関連用途への継続的供給の必要性から、

- ・ 施行後 18 ヶ月間の新しい申請期限を設定する
- ・ 日没日を 36 ヶ月後に延期する

とする案が可決される見込みである。

なお、フタル酸エステル類については、SVHC とされた際の複数の根拠のうち、Article 57(c)による生殖毒性 (Toxic for reproduction) が認可対象物質の選定理由とされている。

\* Candidate List of substances of very high concern for Authorisation (published in accordance with Article 59(10) of the REACH Regulation)

<https://echa.europa.eu/candidate-list-table>

\* Substances identified as endocrine disruptors at EU level

<https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>

付表1 EU REACH 規則において内分泌かく乱特性 (Endocrine disrupting properties) を理由に SVHC に選定された 20 物質群

高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
(±)-1,7,7-trimethyl-3-[(4-methylphenyl)methylene]bicyclo[2.2.1]heptan-2-one covering any of the individual isomers and/or combinations thereof (4-MBC) 1,7,7-トリメチル 3-[(4-メチルフェニル)メチレン]ビジクロ [2.2.1]ヘプタン-2-オン (別名: 3-(4-メチルベンジリデン)カンファー) 注) EC No.並びに CAS No.は、それぞれ(3E)、(1R,3E,4S)、(1S,3Z,4R)、(±)、(1R,4S)、(1S,3E,4R)、(1R,3Z,4S)-異性体に対応	- - - 253-242-6 - - -	1782069-81-1 95342-41-9 852541-25-4 36861-47-9 741687-98-9 852541-30-1 852541-21-0	15/01/2022	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)		
Phenol, alkylation products (mainly in para position) with C12-rich branched alkyl chains from oligomerisation, covering any individual isomers and/ or combinations thereof (PDDP) フェノールのアルキル化(主にパラ位)反応生成物*オリゴマー化反応等による C12 に富む分岐アルキル鎖を有する	- - - 310-154-3 - -	210555-94-5 27459-10-5 27147-75-7 121158-58-5 74499-35-7 57427-55-1	08/07/2021	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (魚類等への繁殖影響、エストロゲン作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用)		
4,4'-(1-methylpropylidene)bisphenol Bisphenol B; BPB ビスフェノールB	201-025-1	77-40-7	08/07/2021	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)		

高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
Butyl 4-hydroxybenzoate Butylparaben ブチルパラベン	202-318-7	94-26-8	25/06/2020	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、ステロイド産生影響)		
4-tert-Butylphenol 4-tert-ブチルフェノール	202-679-0	98-54-4	16/07/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (内分泌経路での魚類への有害影響、NP 及び OP とのリードアクロスから予想されるエストロゲン作用)		
Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP) with ≥ 0.1% w/w of 4-nonylphenol, branched and linear (4-NP) トリス(分岐鎖又は直鎖 4-ノニフフェニル)フォスファイト *直鎖 4-ノニフフェノール(4-NP)を 0.1%以上含有	- 247-759-6 -	3050-88-2 26523-78-4 106599-06-8 31631-13-7 他	16/07/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノールによる影響→エストロゲン作用)		
1,7,7-Trimethyl-3-(phenylmethylene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one *3-benzylidene camphor; 3-BC 1,7,7-トリメチル 3-(フェニルメチレン)ビジクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン (別名: 3-ベンジリデンカンファー)	239-139-9	15087-24-8	15/01/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)		
Dicyclohexyl phthalate DCHP フタル酸ジシクロヘキシル	201-545-9	84-61-7	27/06/2018	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (抗アンドロゲン作用、ステロイド産生影響)		

高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
Reaction products of 1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and 4-heptylphenol, branched and linear (RP-HP) with $\geq 0.1\%$ w/w 4-heptylphenol, branched and linear (4-HPbl) 1,3,4-チアゾリジン thiadiazolidine-2,5-ジチオン、ホルムアルデヒド、分岐及び直鎖 4-ヘプチルフェノールの反応生成物	300-298-5 -	93925-00-9 1471311-26-8	15/01/2018	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (直鎖又は分岐鎖 4-ヘプチルフェノールによる影響→エストロゲン作用)		
4,4'-Isopropylidenediphenol Bisphenol A; BPA ビスフェノールA	201-245-8	80-05-7	12/01/2017	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、甲状腺軸への作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、エストロゲン軸への作用)		



高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, ethoxylated covering UVCB- and well-defined substances, polymers and homologues, which include any of the individual isomers and/or combinations thereof 直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノールエトキシレート	- 230-770-5 - 243-816-4 500-045-0 248-743-1 - - 500-315-8 - 265-785-6 255-695-5 248-702-5 248-294-1 245-293-6 248-292-0 248-291-5 247-816-5 247-555-7 - 500-024-6 500-209-1 - - - 939-975-0 260-678-0 293-926-1 284-987-5	104-35-8 7311-27-5 14409-72-4 20427-84-3 26027-38-3 27942-27-4 34166-38-6 37205-87-1 127087-87-0 156609-10-8 65455-69-8 42173-90-0 27986-36-3 27177-08-8 27577-05-5 27177-03-3 27176-95-8 26571-11-9 26264-02-8 127081-87-0 9016-45-9 68412-54-4 119449-37-4 1119449-38-5 20636-48-0 - 57321-10-5 91645-64-5 85005-55-6 他	20/06/2013	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用)	04/07/2019	04/01/2021

高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylated covering well-defined substances and UVCB substances, polymers and homologues 4- <i>t</i> -オクチルフェノールエトキシレート	- - - 219-682-8 -	2315-67-5 2315-61-9 9002-93-1 2497-59-8 9036-19-5	19/12/2012	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用)	04/07/2019	04/01/2021
4-Nonylphenol, branched and linear substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, covering also UVCB- and well-defined substances which include any of the individual isomers or a combination thereof 直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノール	284-325-5 247-770-6 203-199-4 241-427-4 250-339-5 257-907-1 - - 234-284-4 - - 246-672-0 291-844-0	84852-15-3 26543-97-5 104-40-5 17404-66-9 30784-30-6 52427-13-1 186825-36-5 142731-63-3 11066-49-2 186825-39-8 521947-27-3 154-52-3 90481-04-2	19/12/2012	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用)		
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol 4- <i>t</i> -オクチルフェノール	205-426-2	140-66-9	19/12/2011	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用)		
Diisobutyl phthalate フタル酸ジイソブチル	201-553-2	84-69-5	13/01/2010	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)	04/01/2019	04/07/2020

高懸念物質 (SVHC) <sup>a)</sup> *リスト掲載順	EC No.	CAS No. <sup>b)</sup>	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion <sup>c)</sup> 根拠 (推定メカニズム)	認可対象物質 <sup>d)</sup> *年月日記載がある物質が該当	
					Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
Benzyl butyl phthalate (BBP) フタル酸ブチルベンジル	201-622-7	85-68-7	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)	21/08/2013	21/02/2015
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	204-211-0	117-81-7	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)	21/08/2013	21/02/2015
Dibutyl phthalate (DBP) フタル酸ジブチル	201-557-4	84-74-2	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用)	21/08/2013	21/02/2015

a) Candidate List of substances of very high concern for Authorisation より Endocrine disrupting properties を Reason for inclusion とする物質を抜粋。

b) Candidate List of substances of very high concern for Authorisation に記載がない物質群については SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION を参照。

c) Article 57(c)生殖毒性等も含まれる場合は併記。内分泌かく乱の主な作用影響については「SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION」から抜粋。

d) Authorisation List -List of substances included in Annex XIV of REACH より抜粋。

## 2. 欧州食品安全機関 (EFSA: Europe Food Safety Authority)

### ①内分泌かく乱活性を有する物質の特定方法に関するガイダンス文書

ガイダンスの範囲は以下の通りであった。

- ・申請者、リスク評価者に ED クライテリアの実施に関する技術的ガイダンスを提供する
- ・エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺及びステロイド産生 (EATS) モダリティによって引き起こされる内分泌作用機序を網羅する (ただし、潜在的な非 EATS 内分泌かく乱作用機序に関する入手可能な情報もフォローアップする必要がある)
- ・脊椎動物、すなわち、哺乳類、魚類、両生類の ED 影響に着目する

評価戦略の概要は以下の通りであった。

- ・ガイダンスでは、ED クライテリアが満たされているかどうかを確認するために、以下の実施方法について記述している
  - 評価に関連するあらゆる情報を収集、評価、検討する方法
  - 科学的根拠の重み付け (WoE) アプローチを適用する方法
  - 作用機序 (MoA) 分析を実施する方法

ある物質が内分泌系に対する有害な影響を示すものであるには以下の 3 条件を満たした場合となる。

第 1 の条件: ある物質が有害影響を未処置の生物あるいはその子孫に対して形態、生理、成長、発達、生殖、寿命における何らかの変化が起きる、その対象は生物、系、(準) 個体であり、何らかの機能障害、または追加的なストレス対応能力の損傷、もしくはほかの影響への感受性増大を引き起こすような変化であること

第 2 の条件: ある物質が内分泌作用機序を持っている

第 3 の条件: 有害作用が内分泌系の作用機序の結果であるということ

これらの 3 つの基準が全て満たされた場合に内分泌かく乱化学物質であり、これらの 1 条件でも合っていないければその物質は内分泌かく乱化学物質ではないという判断となる。

- ・ガイダンスでは、統合的アプローチでデータを考察するよう勧告している。しかし、哺乳類以外の非標的生物について更なるデータを実施/要求する前に、哺乳類データを用いて分析を開始し、それに基づいて結論を導出することを勧告している
- ・ガイダンスでは、ED 評価が不必要な活性物質を同定する可能性を残している

あらゆる関連情報を考察するため、ガイドライン試験、システマティックレビューを通じて選択されたその他の科学的データ (ガイダンス文書の別添 F 参照) を含む利用可能なあらゆるデータを収集し、グループ化に基づいて一連の科学的根拠に統合することが必要である。

- ・情報収集を支援する (ガイダンス文書の別添 E 参照)
- ・データ品質 (例えば妥当性や信頼性) を評価する
- ・信頼可能な研究から ED 評価に関連するあらゆるパラメータを次のように分類する:

- *in vivo* 作用機序
- *in vitro* 作用機序
- EATS-介在性
- EATS 感受性があるが、EATS とは診断されない
- ・以下の有害性に関する一連の科学的根拠を整理する
  - 「EATS 介在」パラメータ
  - 「EATS 感受性があるが、EATS とは診断されない」パラメータ
- ・以下の内分泌活性に関する一連の科学的根拠を整理する
  - 「*in vitro* 作用機序」パラメータ
  - 「*in vivo* 作用機序」パラメータ
  - 「EATS 介在」パラメータ

ヒト及び哺乳類における EATS モダリティは以下の通りである。

- ・E-モダリティ – ToxCast ER 生物活性モデルもしくは「げっ歯類子宮肥大バイオアッセイ」(OECD TG 440)
- ・A-モダリティ – 「ラットハーシュバーガーバイオアッセイ」(OECD TG 441)
- ・T-モダリティ – 反復投与毒性、生殖毒性、発がん性について必要な標準試験での検討が想定される (T 媒介パラメータと同じ) 甲状腺パラメータ
- ・S-モダリティ – 実施済みの「H295R ステロイド産生アッセイ」(OECD TG 456) 及び「アロマターゼアッセイ (ヒト組換え)」(OPPTS890.1200)

非標的生物における EATS モダリティ以下の通りである。

- ・E、A、S-モダリティ – 好ましくは「魚類短期繁殖アッセイ」(FSTRA: OECD TG 229) を生殖腺の病理組織学的検査の評価と併せて実施すべき。生殖腺の病理組織学的検査が評価されるという条件で 21 日間魚類アッセイ (OECD TG 230) も許容される
- ・T-モダリティ – 「両生類変態アッセイ」(AMA: OECD TG 231) もしくは *Xenopus* 胚期甲状腺アッセイ (XETA: OECD 248) を実施すべき。

有害性と内分泌活性とに関する一連の科学的根拠との間の関連性を確立する際、その関連性は、生物学的に妥当なものであり、WoE アプローチを用いて確立されるべきものである。

このことは、AOP (Adverse Outcome Pathways)において MIE (Molecular Initiating Events)から AO (Adverse Outcome)に至るまで一連の KE (Key Events) を確立することを意味する。

付表2 デンマークによる内分泌かく乱物質 (ED) と疑われる 13 物質 (2017)

物質名 (CAS 番号)	懸念される 影響の区分	<i>In vitro</i> 作用機構	<i>In vivo</i> 作用機構	有害影響	関連性	評価
デルタメトリン Deltamethrin (52918-63-5)	ヒト健康	強：AR 拮抗作用	弱：AR 拮抗作用	中：雄生殖器官	中	ED と疑われる
プロクロラズ Prochloraz (67747-09-5)	ヒト健康	強：アロマターゼ阻害、 抗エストロゲン様作用、 抗アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用、 乳頭保持	強	ED
	環境		強：魚類でのアロマターゼ阻害	強：魚類及び両生類での表現型性比偏向	強	ED
トリクロカルバン Triclocarban (101-20-2)	ヒト健康	中：アンドロゲン及びエストロゲンが介在する活性の増大	強：アンドロゲン様作用	中：全付属生殖腺での重量増加	強	ED
オクタメチルシクロテトラシロキサン Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) (556-67-2)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：生殖能低下、発情周期の不規則化、 排卵率低下、子宮重量増加、子宮内 膜細胞過形成、卵巣萎縮、膺粘液分泌	強	ED
りん酸トリクレジル Tris(methylphenyl)phosphate (1330-78-5)	ヒト健康	強：エストロゲン濃度低下につながるステロイド産生影響	無～弱	強：成熟雄での有害生殖毒性影響	中	ED
4-tert-ブチルメチルベンジルプロパナル 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (80-54-6)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用 弱：抗アンドロゲン様作用	データなし	弱～中：精巣萎縮	中	ED
サリチル酸 Salicylic acid (69-72-7)	ヒト健康	中：テストステロン低下	中：抗アンドロゲン様作用、 テストステロン減少	中：精子形成に及ぼす影響	強	ED

物質名 (CAS 番号)	懸念される 影響の区分	<i>In vitro</i> 作用機構	<i>In vivo</i> 作用機構	有害影響	関連性	評価
フェニトロチオン Fenitrothion (122-14-5)	ヒト健康	中：抗アンドロゲン様作用、アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用	強：雄仔ラットで肛門生殖突起間距離の低値、保持乳頭数の増加、雄成熟ラットで精巣組織、精子パラメータ、生殖腺重量、テストステロン濃度への影響	強	ED
ビフェントリン Bifenthrin (82657-04-3)	ヒト健康	強：1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体にエストロゲン様作用あり（工業製品では認められず）	中～強：4-OH 代謝物及び1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体にエストロゲン様作用あり（工業製品では陰性との試験結果あり）	低～中：1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体及び4-OH 代謝物を用いての有害内分泌エンドポイントに絞った試験については未実施（低濃度で魚類の産卵数が認められるが内分泌特異的なエンドポイントではない）	中	ED と疑われる
フタル酸ジノルマルペンチル Di- <i>n</i> -pentylphthalate (131-18-0)	ヒト健康	強：ステロイド合成低下、抗アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用	強：雄仔動物で肛門生殖突起間距離の低値、保持乳頭数の増加、精子数、雄生殖器官の奇形及び重量低下	強	ED
ビスフェノールAF Bisphenol AF (1478-61-1)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：雄での二次性徴の遅延、雌での早熟及び生殖能に及ぼす明かな影響	強	ED
	環境	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：哺乳類個体群に関連する生殖能に及ぼす影響（非哺乳類個体群に関連するデータはない）	強	ED
安息香酸イソブチル Isobutyl paraben (4247-02-3)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	中：雄仔動物での精子運動性、精子数に及ぼす有害影響、性的二型行動に及ぼす影響	中	ED
ヘキサクロルフェン Hexachlorophene (70-30-4)	ヒト健康	中：抗エストロゲン様作用	関連データなし	弱～中：精細管毒性として顕在化する精巣組織への有害影響	弱	ED と疑われる

### 3. EUにおける研究動向：EURION

8つの研究プロジェクトの名称を以下に示した。

- ATHENA (Assays for the identification of Thyroid Hormone axis-disrupting chemicals: Elaborating Novel Assessment strategies)  
甲状腺ホルモン軸をかく乱する化学物質を同定するための試験法：新規な評価戦略の案出
- EDCMET (Metabolic effects of Endocrine Disrupting Chemicals: novel testing METHODS and adverse outcome pathways)  
内分泌かく乱化学物質の代謝影響：新規な試験法及びAOP(adverse outcome pathway)
- ENDpoiNTs (Novel Testing Strategies for Endocrine Disruptors in the Context of Developmental NeuroToxicity)  
内分泌かく乱化学物質の発達神経毒性に関する新規な試験戦略
- ERGO (Breaking down the wall between human health and environmental testing of endocrine disruptors: Endocrine Guideline Optimisation)  
内分泌かく乱化学物質の試験においてヒト健康と環境とにまたがる障壁の破壊：内分泌ガイドラインの最適化
- FRIA (Female Reproductive Toxicity of EDCs: A human evidence-based screening and Identification Approach)  
EDCsの雌性生殖毒性：ヒトでの科学的根拠に基づいたスクリーニング及び同定の取組
- GOLIATH (Beating Goliath: Generation of Novel, Integrated and Internationally Harmonised Approaches for Testing Metabolism Disrupting Compounds)  
代謝かく乱化学物質を試験するための統合的かつ国際的に調和した取組
- SCREENED (A multistage model of thyroid gland function for screening endocrine-disrupting chemicals in a biologically sex-specific manner)  
内分泌かく乱化学物質を生物学的な性特異性をもってスクリーニングするための甲状腺機能多段階モデル
- OBERON (An integrative strategy of testing systems for identification of EDs related to metabolic disorders)  
代謝疾患に関連するEDsを同定するための試験系の統合的戦略

#### \* EURION

<https://eurion-cluster.eu/>

#### \* ATHENA

<https://athenaedctestmethods.net/>

#### \* EDCMET

<https://www.uef.fi/en/web/edcmet>

#### \* ENDpoiNTs

<https://endpoints.eu/>

#### \* ERGO

<https://ergo-project.eu/>

#### \* FRIA

<http://freiaproject.eu/wp/>

\* GOLIATH

<http://beatinggoliath.eu/>

\* SCREENED

<http://screened-project.eu/>

\* OBERON

<https://oberon-4eu.com/>

## 付属資料 8 米国の動向

付表1 EDSP においてエストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンに潜在的な相互作用を示す物質で Tier 2 テストにおいて推奨される試験法

物質名	ヒト健康影響に関する試験法	野生生物への影響に関する試験法
イプロジオン	なし	MEOGRT
カルバリル	なし	MEOGRT
PCNB(キントゼン)	なし	MEOGRT
クロロタロニル	なし	LAGDA
ジクロベニル(DBN)	なし	MEOGRT
ジメトエート	甲状腺への影響試験	なし
シペルメトリン	男性生殖システムへの影響に関する試験	MEOGRT
テブコナゾール	なし	MEOGRT
o-フェニルフェノール	なし	MEOGRT
フルトラニル	なし	MEOGRT
DCPA(プロパニル)	甲状腺への影響試験	LAGDA
プロピコナゾール	なし	MEOGRT
プロパルギット	なし	LAGDA
ホルペット	なし	MEODRT
マイクロブタニル	なし	MEOGRT
メタラキシル	なし	MEOGRT
メトリブジン	甲状腺への影響試験	LAGDA
リニュロン	甲状腺への影響試験	MEOGRT、LAGDA

付表2 開発中の EDSP 試験の代替案

EDSP Tier 1 試験群 (現行)		Tier 1 試験群の代替 NAM 試験群
ラット ER 結合試験	<i>In vitro</i>	ER モデル(提案済)
ヒト HeLa 細胞 ER 転写活性化試験	<i>In vitro</i>	ER モデル(提案済)
ラット AR 結合試験	<i>In vitro</i>	AR モデル(提案済)
ヒトアロマターゼ試験	<i>In vitro</i>	STR モデル(近い将来)
ヒト STR 試験	<i>In vitro</i>	STR モデル(近い将来)
ラット子宮肥大試験	<i>In vivo</i>	ER モデル(提案済)
ラットハーシュバークー試験	<i>In vivo</i>	AR/STR モデル(将来的)
ラット雌思春期試験	<i>In vivo</i>	ER, STR, THY モデル(将来的)
ラット雄思春期試験	<i>In vivo</i>	AR, STR, THY モデル(将来的)
魚類短期繁殖試験	<i>In vivo</i>	ER, AR, STR モデル(将来的)
両生類変態試験	<i>In vivo</i>	THY モデル(将来的)
EDSP Tier 2 試験群		Tier 2 試験群の代替 NAM 試験群
ラット 2 世代試験	<i>In vivo</i>	ER, AR, STR, THY (将来的)
メダカ拡張 1 世代繁殖試験	<i>In vivo</i>	ER, AR, STR (将来的)
幼生期両生類成長発達試験	<i>In vivo</i>	THY (将来的)
鳥類多世代繁殖試験	<i>In vivo</i>	ER, AR, STR, THY (将来的)

ER: エストロゲン受容体、AR: アンドロゲン受容体、STR: ステロイド産生、THY: 甲状腺受容体

## 1. EDSP 代替試験法の概要

### ① High-Throughput (HTP) Assays for Estrogen Receptor, Androgen Receptor, Steroidogenesis, Thyroid Pathway

HTP assay for ER/AR は「エストロゲン/アンドロゲン受容体 (介在経路) のためのハイスクール プット・アッセイ」であり、種々の *in vitro* アッセイとコンピュータ的な解析手法が用いられる。

ER 介在経路の場合は、受容体結合、二量化、コファクター・リクルートメント、DNA 結合、RNA 転写、蛋白質産生、細胞増殖の各ステップに対応した 18 の *in vitro* アッセイが実施され (このうち 11 については陽性対照物質共存下アンタゴニスト活性についても実施)、試験結果についてはコンピュータを用いた統合的な解析がなされる。

HTP assay for Steroidogenesis や HTP assay for Thyroid Pathway も検討されている。

### ② SeqAPASS

SeqAPASS は「生物種横断的に感受性を予測するための配列」であり、当該化学物質に対する毒性学的な感受性を生物種間で予測 (外挿) するための、データベースを用いたハイスループットなオンラインスクリーニングツールである。

化学物質に対する感受性を決定する因子は多いが、SeqAPASS では当該化学物質が生物体内に取り込まれた際に相互作用（結合）する蛋白質に着目し、アミノ酸配列の相同性を生物種間で比較検討する。

SeqAPASS のレベル 1 では全一次アミノ酸配列、レベル 2 では保存性の高い機能ドメインのアミノ酸配列、レベル 3 ではクリティカルなアミノ酸配列（厳密には基質たる化学物質に接する数か所のアミノ酸残基）の相同性について生物種間比較を実施する。

相同性が高いほど、当該化学物質がその蛋白質への結合を介して、生存、成育、発達、生殖において類似した感受性（有害性）が引き起こされる可能性が予測される。

生物種間比較は、例えば、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類といった脊椎動物横断的に実施される場合の他、農薬開発において標的生物とそれ以外の生物との比較などにも応用される。

なお、SeqAPASS において分析対象とする蛋白質は、蛋白質標的（protein targets）や分子標的（molecular targets）とも呼ばれ、例えば当該物質がアンドロゲンの場合はアンドロゲン受容体となる。

### ③ *In Vitro* to *In Vivo* Extrapolation (IVIVE)

IVIVE は「*in vivo* から *in vitro* への外挿」であり、ハイスクールプットな *in vitro* スクリーニング試験から得られた毒性値（ $\mu\text{M}$  等の濃度）を、ヒト及び環境中ばく露により近い *in vivo* 試験での毒性値（哺乳動物の経口摂取量  $\text{mg/kg/day}$ 、水生生物のばく露濃度  $\mu\text{g/L}$  等の予測濃度）に変換するプロセスである。

その際、当該化学物質及び生物種に特異的な血漿蛋白質による結合及び代謝による体内クリアランスを考慮した生理学的トキシコキネティクス（PBTK: Physiologically-Based Toxicokinetics）やハイスクールプット・トキシコキネティクス（HTTK: High-Throughput Toxicokinetics）モデリングが用いられる他、体系的文献レビュー（Systematic literature review）やその他の科学的関連情報（OSRI: Other Scientific Relevant Information）も考慮される。

なお、PBTK 等によって導出される毒性値は、等価投与量（AEDs : administered equivalent doses）とも呼ばれる。

### ④ Bioactivity Exposure Ratio (BER)

BER は「生物活性とばく露との比」であり、ToxCast 等からハイスクールプット・トキシコキネティクス（HTTK: High-Throughput Toxicokinetics）を経由して導かれる毒性値濃度と ExpoCast 等から得られるばく露濃度との比である。BER は、化学物質の毒性試験実施に向けた優先順位付けにおいて重要な判断材料となる。

### ⑤ Systematic Reviews(SR)

SR は「体系的文献レビュー」であり、既存データ・文献の科学的根拠を用いることによって、絞り込まれた課題に対し新たな確認試験を実施することなく回答を得るために設計されている。課題のスクーピング、文献検索、表題・要旨スクリーニング、試験方法に対する評価（全文スクリーニング）、データ抽出、データ評価・合成というプロセスの流れとなるが、新アプローチ手法（NAMs: new approach methodologies）に基づいた検証やリスク評価に資する高品質データを抽出することがゴールとなる。知見の見出し、評価、科学的根拠の構築においては、バイアスを可

能な限りに小さくし、透明性を可能な限り高めることが重要である。環境影響分野では、2014年には最初のSRフレームワークが公表されており、既にこれまで約1,500件のSRを実施した関連文献が発表されている。

## 付属資料 9 主な論文（平成 28 年～令和 4 年）

### 1. 作用・影響評価に関連した論文

- Watanabe H. *et al.* (2017) Medaka extended one-generation reproduction test evaluating 4-nonylphenol. *Environ. Toxicol. Chem.* 36(12): 3254-3266.
- Onishi Y. *et al.* (2021) Summary of reference chemicals evaluated by the fish short-term reproduction assay, OECD TG229, using Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. *J. Appl. Toxicol.* 41(8): 1200-1221.
- Kawashima Y. *et al.* (2022) Summary of 17 chemicals evaluated by OECD TG229 using Japanese Medaka, *Oryzias latipes* in EXTEND 2016. *J. Appl. Toxicol.* 42(5): 750-777.

### 2. Publications from UK-Japan Partnership and Associated Research Projects(2016-2021)

#### Core Project 1

#### 2016

- Donnachie, R.L, **Johnson, A.C.** and Sumpter, J.P. (2016). A rational approach to selecting and ranking twelve pharmaceuticals of concern for the aquatic environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 1021-1027.
- Hanamoto, S.**, Hasegawa, E., **Nakada, N.**, Yamashita, N. and **Tanaka, H.** (2016). Modeling the fate of a photoproduct of ketoprofen in urban rivers receiving wastewater treatment plant effluent. *Science of the Total Environment*, 573, 810–816.
- Mano, H. and **Okamoto, S.** (2016). Preliminary ecological risk assessment of 10 PPCPs and their contributions to the toxicity of surface water on an algal species in the middle basin of Tama River. *Journal of Water and Environment Technology*, 14, 423-436.
- Sato, C., Kim, I. and **Tanaka, H.** (2016). Effect of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on UV photo-oxidation of pharmaceuticals and personal care products in wastewater. *Journal of Environmental Engineering*, 142 (11), 04016055.

#### 2017

- Ihara, M.**, Zhang, H., **Hanamoto, S.**, and **Tanaka, H.** (2017). Detection of physiological activity of pharmaceuticals in wastewater and river water. *Yakugakuzashi*, 38, 281-287.
- Johnson, A.C.**, Jürgens, M.D., **Nakada, N.**, **Hanamoto, S.**, Singer A.C. and **Tanaka, H.** (2017). Linking changes in antibiotic effluent concentrations to flow, removal and consumption in four different UK sewage treatment plants over four years. *Environmental Pollution*, 220, Part B, 919-926.
- Johnson, A.C.** and Chen, Y. (2017). Does exposure to domestic wastewater effluent (including steroid estrogens) harm fish populations in the UK? *Science of the Total Environment*, 589, 89-96.
- Johnson, A.C.**, Donnachie, R.L, Sumpter, J.P., Monika D. Jürgens, M.D., Moeckel, C. and Pereira, M.G. (2017). An alternative approach to risk rank chemicals on the threat they pose to the aquatic environment. *Science of the Total Environment*, 599-600, 1372-1381.
- Nakada, N.**, **Hanamoto, S.**, Jürgens, M.D., **Johnson, A.C.** Bowes, M.J. and **Tanaka, H.** (2017). Assessing the population equivalent and performance of wastewater treatment through the ratios of pharmaceuticals and personal care products present in a river basin: Application to the River Thames basin, UK. *Science of the Total Environment*, 575, 1100-1108.
- Park, J., Yamashita, N., Park, C., Shimono, T., Takeuchi, D. and **Tanaka, H.** (2017). Removal characteristics of pharmaceuticals and personal care products: Comparison between membrane bioreactor and various biological treatment processes. *Chemosphere*, 179, 371-380.
- Park, J., Yamashita, N., Wu, G. and **Tanaka, H.** (2017). Removal of pharmaceuticals and personal care products by ammonia oxidizing bacteria acclimated in a membrane bioreactor: Contributions of

cometabolism and endogenous respiration. *Science of the Total Environment*, 605-606, 18-25.

- Qun, X., Fukahori, S., Yamashita, N., **Tanaka, H.** and Fujiwara, T. (2017). Removal of crotamiton from reverse osmosis concentrate by a TiO<sub>2</sub>/zeolite composite sheet. *Applied Sciences*, 7 (8), 778.
- Tamura, I, Yasuda, Y., Kagota, K., Yoneda, S., **Nakada, N.**, Kumar, V., Kameda Y., Kimura K., **Tatarazako, N.** and Yamamoto H. (2017). Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 144, 338-350.
- Yamashita, N., Fukunaga, A. and **Tanaka, H.** (2017). Examination of ecotoxicity test using bacteria as a test organism and toxicity evaluation of pharmaceuticals. *Journal of Japan Society of Civil Engineers, Ser. G*, 73(4), 159-171 (in Japanese).
- Yang, Y.K. **Nakada, N.**, Zhao, L. and **Tanaka, H.** (2017). Influences of activated sludge surface properties on adsorption of aqueous fullerene C60 nanoparticles. *International journal of Environmental Science & Technology*, 14, 1989-1998.

## **2018**

- CruzI, N.E.P., Kim, I., **Tanaka, H.** and Sato, C. (2018). Ozone treatment process for the removal of pharmaceuticals and personal care products in wastewater. *Ozone Science and Engineering*, 41, 3-16.
- Hanamoto, S., Nakada, N., Jürgens, M.D., Johnson, A.C., Yamashita, N. and Tanaka, H.** (2018). The different fate of antibiotics in the Thames River, UK, and the Katsura River, Japan. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 1903-1913.
- Hata, A., Hanamoto, S., **Ihara, M.**, Shirasaka, Y., Yamashita, N. and **Tanaka, H.** (2018). Comprehensive Study on Enteric Viruses and Indicators in Surface Water in Kyoto, Japan, During 2014-2015 Season. *Food and Environmental Virology*, 10 (4), 353-364.
- Hata, A., Kitajima, M., Haramoto, E., Lee, S., **Ihara, M.**, Gerba, C.P. and **Tanaka, H.** (2018). Next-generation amplicon sequencing identifies genetically diverse human astroviruses, including recombinant strains, in environmental waters. *Scientific Reports*, 8 (1), 11837.
- Hanamoto, S., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H.** (2018) Source estimation of pharmaceuticals based on catchment population and in-stream attenuation in Yodo river watershed, Japan. *Science of the Total Environment*, 615, 964-971.
- Park, J., Yamashita, N. and **Tanaka, H.** (2018). Membrane fouling control and enhanced removal of pharmaceuticals and personal care products by coagulation-MBR. *Chemosphere*, 197, 467-476.
- Takeuchi, H., **Tanaka, H.**, Nghiem, L.D. and Fujioka, T. (2018). Emerging investigator series: A steric pore-flow model to predict the transport of small and uncharged solutes through a reverse osmosis membrane. *Environmental Science: Water Research and Technology*, 4 (4), 493-504.
- Zhang, H., **Ihara, M., Hanamoto, S., Nakada, N., Jürgens, M.D., Johnson, A.C. and Tanaka, H.** (2018). The quantification of pharmaceutical related biological activity in effluents from wastewater treatment plants in UK and Japan. *Environmental Science & Technology*, 52, 11848-11856.

## **2019**

- Hanamoto, S. and Ogawa, F.** (2019). Predicting the sorption of azithromycin and levofloxacin to sediments from mineral and organic compounds. *Environmental Pollution*, 255, 113180.
- Im, D., **Nakada, N.**, Kato, Y., Aoki, M. and **Tanaka, H.** (2019). Pretreatment of ceramic membrane microfiltration in wastewater reuse: A comparison between ozonation and coagulation. *Journal of Environmental Management*, 251, 109555.
- Paucar, N.E., Kim, I.-H., **Tanaka, H.** and Sato, C. (2019). Effect of O<sub>3</sub> dose on the O<sub>3</sub>/UV treatment process for the removal of pharmaceuticals and personal care products in secondary effluent. *Chemical Engineering*, 3 (2), 53.

## **2020**

- Ghosh, G.C., Khan, M.J.H., Chkraborty, T.K., Zaman, S., Kabir, A.H.M.E. and **Tanaka, H.** (2020).

Human health risk assessment of elevated and variable iron and manganese intake with arsenic-safe groundwater in Jashore, Bangladesh. *Scientific Reports*, 10 (1), 5206.

- Ihara, M., Hanamoto, S., Ihara, M.O., Zhang, H. and Tanaka, H.** (2020). Wastewater-derived antagonistic activities of GPCR-acting pharmaceuticals in river water. *Journal of Applied Toxicology*, 40, 908-917.
- Johnson, A.C., Ball, H., Cross, R., Horton, A.A., Jürgens, M.D., Read, D.S., Vollertsen, J. and Svendsen, C.** (2020). Identification and quantification of microplastics in potable water and their sources within water treatment works in England and Wales. *Environmental Science and Technology*, 54 (19), 12326-12334.
- Johnson, A.C., Jin, X., Nakada, N. and Sumpter, J.P.** (2020). Learning from the past and considering the future of chemicals in the environment. *Science*, 367, 384-387.
- Zhang, H., Ihara, M.O., **Nakada, N., Tanaka, H. and Ihara, M.** (2020). Biological-activity-based prioritization of pharmaceuticals in wastewater for environmental monitoring: G protein-coupled receptor inhibitors. *Environmental Science & Technology*, 54 (3), 1720-1729.

## **2021**

- Cervený, D., Grabic, R., Grabicová, K., Randák, T., Larsson, D.G.J., **Johnson, A.C., Jürgens, M.D., Tysklind, M., Lindberg, R.H. and Fick, J.** (2021). Neuroactive drugs and other pharmaceuticals found in blood plasma of wild European fish. *Environment International*, 146, 106188.
- Fujioka, T., Ngo, M.T.T., Makabe, R., Ueyama, T., Takeuchi, H., Nga, T.T.V., Bui, X.T. and **Tanaka H.** (2021). Submerged nanofiltration without pre-treatment for direct advanced drinking water treatment. *Chemosphere*, 265, 129056. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.
- Greenop, A., Woodcock, B.A., Outhwaite, C.L., Carvell, C., Pywell, R.F., Mancini, F., Edwards, F.K., **Johnson, A.C.** and Isaac, N.J.B. (2021). Patterns of invertebrate functional diversity highlight the vulnerability of ecosystem services over a 45-year period. *Current Biology*, 31 (20), 4627-4634.
- Hanamoto, S., Yamamoto-Ikemoto R., Tanaka, H.** (2021) Predicting mass loadings of sulfamonomethoxine, sulfamethoxazole, and lincomycin discharged into surface waters in Japanese river catchments. *Science of the Total Environment*, 776, 146032, doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146032.
- Hata, A., Shirasaka, Y., **Ihara, M., Yamashita, N., Tanaka, H.** (2021). Spatial and temporal distribution of enteric viruses and indicators in a lake receiving municipal wastewater treatment plant discharge. *Science of the Total Environment*, 780, 146607. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.146607.
- Horton, A.A., Cross, R.K., Read, D.S., Jürgens, M.D., Ball, H.L., Svendsen, C., Vollertsen, J. and **Johnson, A.C.** (2021). Semi-automated analysis of microplastics in complex wastewater samples. *Environmental Pollution*, 268 (Part A), 115841.
- Ihara, M., Zhang, H., Ihara, M.O., Kato, D., Tanaka, H.** (2021). Proposal for fluorescence-based *in vitro* assay using human and zebrafish monoamine transporters to detect biological activities of antidepressants in wastewater. *Science of the Total Environment*, 770, 144665. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144665.
- Johnson, A.C., Sumpter, J.P. and Depledge, M.H.** (2021). The weight of evidence approach and the need for greater international acceptance of its use in tackling questions of chemical harm to the environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40 (11), 2947-2949.
- Johnson, A.C., Sumpter, J.P. and Depledge, M.H.** (2021). The future of the weight-of-evidence approach: A response to Suter's comments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40 (11), 2947-2949.
- Liu, Z., Xu, C., **Johnson, A.C., Sun, X., Ding, X., Ding, D., Liu, S. and Liang, X.** (2021). Source apportionment and crop bioaccumulation of perfluoroalkyl acids and novel alternatives in an industrial-intensive region with fluorochemical production, China: Health implications for human exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 423 (Pt. A), 127019.
- Miyaoku, K., Ogino, Y., **Lange, A., Ono, A., Kobayashi, T., Ihara, M., Tanaka, H., Toyota, K., Akashi, H., Yamagishi, G., Sato, T., Tyler C.R., Iguchi, T. and Miyagawa, S.** (2021). Characterization of G protein-coupled estrogen receptors in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Journal of Applied*

*Toxicology*, 41 (9), 1390-1399.

- Ngo, T.H., Van, D.-A., Tran, H.L., Nakada, N., **Tanaka, H.** and Huynh, T.H. (2021). Occurrence of pharmaceutical and personal care products in Cau River, Vietnam. *Environmental Science and Pollution Research*, 28 (10), 12082-12091.
- Torii, S., Oishi, W., Zhu, Y., Thakali, O., Malla, B., Yu, Z., Zhao, B., Arakawa, C., Kitajima, M., Hata, A., **Ihara, M.**, Kyuwa, S., Sano, D., Haramoto, E. and Katayama, H. (2021). Comparison of five polyethylene glycol precipitation procedures for the RT-qPCR based recovery of murine hepatitis virus, bacteriophage phi6, and pepper mild mottle virus as a surrogate for SARS-CoV-2 from wastewater. *Science of the Total Environment*, 807 (Pt 2), 150722. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.
- Zhao, B., Nakada, N., **Hanamoto, S.**, Zhang, L. and Wong, Y. (2021). Modeling in-stream attenuation of N-nitrosodimethylamine and formaldehyde during urban river transportation based on seasonal and diurnal variation. *Environmental Science and Pollution Research*, 28 (9), 10889-10897.

## Core Project 2

### 2016

- Chakraborty, T., Zhou, L.Y., Chaudhari, A., **Iguchi, T.** and Nagahama, Y. (2016). Dmy initiates masculinity by altering Gsdf/Sox9a2/Rspo1 expression in medaka (*Oryzias latipes*). *Scientific Reports*, 6, 19480.
- Collison, E., Hird, H., Cresswell, J. and **Tyler, C.R.** (2016). Interactive effects of pesticide exposure and pathogen infection on bee health - a critical analysis. *Biological Reviews*, 91, 1006-1019.
- Dogra, Y., Arkill, K.P., Elgy, C., Stolpe, B., Lead, J., Valsami-Jones, E., **Tyler, C.R.** and Galloway, T.S. (2016). Cerium oxide nanoparticles induce oxidative stress in the sediment-dwelling amphipod *Corophium volutator*. *Nanotoxicology*, 10, 480-487.
- Green, J.M., Metz, J., Lee, O., Trznadel, M., Takesono, A., Brown, A.R., Owen, S.F., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2016). High-content and semi-automated quantification of responses to estrogenic chemicals using a novel translucent transgenic zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 50, 6536-6545.
- Hamilton, P.B., Cowx, I.G., Oleksiak, M.F., Griffiths, A.M., Grahn, M., Stevens, J.R., Carvalho, G.R., Nicol, E. and **Tyler, C.R.** (2016). Population-level consequences for wild fish exposed to sublethal concentrations of chemicals - A critical review. *Fish and Fisheries*, 17, 545-566.
- Haselman, J.T., Kosian, P.A., Korte, J.J., Olmstead, A.W., **Iguchi, T.**, Johnson, R.D. and Degitz, S.J. (2016). Development of the Larval Amphibian Growth and Development Assay: Effects of chronic 4-tert-octylphenol or 17 $\beta$ -trenbolone exposure in *Xenopus laevis* from embryo to juvenile. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 1639-1650.
- Haselman, J.T., **Sakurai, M.**, Watanabe, N., Goto, Y., **Onishi, Y.**, Ito, Y., Onoda, Y., Kosian, P.A., Korte, J.J., Johnson, R.D., **Iguchi, T.** and Degitz, S.J. (2016). Development of the Larval Amphibian Growth and Development Assay: Effects of benzophenone-2 exposure in *Xenopus laevis* from embryo to juvenile. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 1651-1661.
- Katsu, Y., Cziko, P.A., Chandsawangbhuwana, C., Thornton, J.W., Sato, R., Oka, K., Takei, Y., Baker, M.E. and **Iguchi, T.** (2016). A second estrogen receptor from Japanese lamprey (*Lethenteron japonicum*) does not have activities for estrogen binding and transcription. *General and Comparative Endocrinology*, 236, 105-114.
- Lillicrap, A., Springer, T. and **Tyler, C.R.** (2016). A tiered assessment strategy for more effective evaluation of bioaccumulation of chemicals in fish. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 75, 20-26.
- Nakajima, T., **Iguchi, T.** and Sato, T. (2016). Retinoic acid signalling determines the fate of uterine stroma in the mouse Müllerian duct. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113, 14354-14359.
- Ogino, Y., Kuraku, S., Ishibashi, H., Sumiya, E., **Miyagawa, S.**, Matsubara, H., Yamada, G., Baker, M.E. and **Iguchi, T.** (2016). Neofunctionalization of androgen receptor by gain-of-function mutations in teleost fish lineage. *Molecular Biology and Evolution*, 33, 228-244.

- Oka, K., Kohno, S., **Ohta, Y., Guillette, L.J. Jr., Iguchi, T.** and Katsu, Y. (2016). Molecular cloning and characterization of the aryl hydrocarbon receptors and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocators in the American alligator. *General and Comparative Endocrinology*, 238, 13-22.
- Osborne, O.J., Mukaigasa, K., Nakajima, H., Stolpe, B., Romer, I., Philips, U., Lynch, I., Mourabit, S., Hirose, S., Lead, J.R., Kobayashi, M., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2016). Sensory systems and ionocytes are targets for silver nanoparticle effects in fish. *Nanotoxicology*, 10, 1276-1286.
- Sherman, K.D., Dahlgren, C.P., Stevens, J.R. and **Tyler, C.R.** (2016). Integrating population biology into conservation management for endangered Nassau grouper *Epinephelus striatus*. *Marine Ecology Progress Series*, 554, 263-280.
- Song, Y., Rundberget, J.T., Evenseth, L.M., Xie, L., Gomes, T., Høgåsen, T., **Iguchi, T.** and Tollefsen, K.E. (2016). Whole-organism transcriptomic analysis provides mechanistic insight into the acute toxicity of emamectin benzoate in *Daphnia magna*. *Environmental Science & Technology*, 50, 11994-12003.
- Spirhanzlova, P., Leleu, M., Sébillot, A., Lemkine, G.F., **Iguchi, T.**, Demeneix, B.A. and Tindall, A.J. (2016). Oestrogen reporter transgenic medaka for non-invasive evaluation of aromatase activity. *Comparative Biochemistry and Physiology C Toxicology and Pharmacology*, 179, 64-71.
- Sumiya, E., Ogino, Y., **Toyota, K.**, Miyakawa, H., **Miyagawa, S.** and **Iguchi, T.** (2016). Neverland regulates embryonic molts through the regulation of ecdysteroids synthesis in the water flea *Daphnia magna*. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 1476-1485.
- Terauchi, K., Shigeta, Y., **Iguchi, T.** and Sato, T. (2016). Role of Notch signalling in granulosa cell proliferation and polyovular follicle induction during folliculogenesis in the mouse ovary. *Cell and Tissue Research*, 365, 197-208.
- Toyota, K.**, Gavin, A., **Miyagawa, S.**, Viant, M.R. and **Iguchi, T.** (2016). Metabolomics reveals an involvement of pantothenate for male production responding to the short-day stimulus in the water flea, *Daphnia pulex*. *Scientific Reports*, 6, 25125.
- Toyota, K.**, Hiruta, C., Ogino, Y., **Miyagawa, S.**, **Okamura, T.**, **Onishi, Y.**, **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2016). Comparative developmental staging of the female and male water fleas *Daphnia pulex* and *Daphnia magna* during embryogenesis. *Zoological Science*, 33, 31-37.
- Toyota, K.**, **Miyagawa, S.**, Ogino, Y. and **Iguchi, T.** (2016). Chapter 6: Microinjection-based RNA interference method in the water flea, *Daphnia pulex* and *Daphnia magna*. In *RNA Interference*, Ed. Abdurakhmonov, I.Y. InTech. pp. 119-135.
- Verbruggen, B., Bickley, L.K., van Aerle, R., Bateman, K.S., Stentiford, G.D., Santos, E.M. and **Tyler, C.R.** (2016). Molecular mechanisms of white spot syndrome virus infection and perspectives on treatments. *Viruses*, 8 (1), 29.
- Yatsu, R., Katsu, Y., Kohno, S., Mizutani, T., Ogino, Y., **Ohta, Y.**, Myburgh, J., van Wyk, J.H., **Guillette, L.J.Jr.**, **Miyagawa, S.** and **Iguchi, T.** (2016). Characterization of evolutionary trend in squamate estrogen receptor sensitivity. *General and Comparative Endocrinology*, 238, 88-95.
- Yatsu, R., **Miyagawa, S.**, Kohno, S., Parrott, B.B., Yamaguchi, K., Ogino, Y., Miyakawa, H., Lowers, R.H., Shigenobu, S., **Guillette, L.J.Jr.** and **Iguchi, T.** (2016). RNA-seq analysis of the gonadal transcriptome during *Alligator mississippiensis* temperature-dependent sex determination and differentiation. *BMC Genomics*, 17, 77.
- Zoeller, T., Bergman, Å., Becher, G., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., **Iguchi, T.**, Jobling, S., Kidd, K., Kortenkamp, A., Skakkebaek, N., Toppari, J. and Vandenberg, L. (2016). The path forward on endocrine disruptors requires focus on the basics. *Toxicological Sciences*, 149, 272.

## **2017**

- Bickley, L.K., van Aerle, R., Brown, A.R., Hargreaves, A., Huby, R., Cammack, V., Jackson, R., Santos, E.M. and **Tyler, C.R.** (2017). Bioavailability and kidney responses to diclofenac in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Science & Technology*, 51, 1764-1774.
- Brockmeier, E.K., Hodges, G., Hutchinson, T.H., Butler, E., Hecker, M., Tollefsen, K.E., Garcia-Reyero, N., Kille, P., Becker, D., Chipman, K., Colbourne, J., Collette, T.W., Cossins, A., Cronin, M., Graystock, P., Gutsell, S., Knappen, D., **Katsiadaki, I.**, **Lange, A.**, Marshall, S., Owen, S.F., Perkins,

- E.J., Plaistow, S., Schroeder, A., Taylor, D., Viant, M., Ankley, G. and Falciani, F. (2017). The role of omics in the application of Adverse Outcome Pathways for chemical risk assessment, *Toxicological Sciences*, 158(2):252–262.
- Bruintjes, R., Harding, H.R., Bunce, T., Birch, F., Lister, J., Spiga, I., Benson, T., Rossington, K., Jones, D., **Tyler, C.R.**, Radford, A.N. and Simpson, S.D. (2017). Shipbuilding docks as experimental systems for realistic assessments of anthropogenic stressors on marine organisms. *Bioscience*, 67, 853-859.
- David, A., **Lange, A.**, Abdul-Sada, A., **Tyler, C.R.** and Hill, E.M. (2017). Disruption of the prostaglandin metabolome and characterization of the pharmaceutical exposome in fish exposed to wastewater treatment works effluent as revealed by nanoflow-nanospray mass spectrometry-based metabolomics. *Environmental Science & Technology*, 51, 616-624.
- Edenbrow, M., Bleakley, B.H., Darden, S.K., **Tyler, C.R.**, Ramnarine, I.W. and Croft, D.P. (2017). The evolution of cooperation: Interacting phenotypes among social partners. *American Naturalist*, 189, 630-643.
- Flynn, K., Lothenbach, D., Whiteman, F., Hammermeister, D., Touart, L., Swintek, J., **Tatarazako, N.**, **Onishi, Y.**, **Iguchi, T.** and Johnson, R. (2017). Summary of the development the US Environmental Protection Agency's Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT) using data from nine multigenerational medaka tests. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36, 3387-3403.
- Galloway, T.S., Dogra, Y., Garrett, N., Rowe, D., **Tyler, C.R.**, Moger, J., Lammer, E., Landsiedel, R., Sauer, U.G., Scherer, G., Wohlleben, W. and Wiench, K. (2017). Ecotoxicological assessment of nanoparticle-containing acrylic copolymer dispersions in fairy shrimp and zebrafish embryos. *Environmental Science: Nano*, 4, 1981-1997.
- Hamilton, P.B., Rolshausen, G., Webster, T.M.U. and **Tyler, C.R.** (2017). Adaptive capabilities and fitness consequences associated with pollution exposure in fish. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372, 9.
- Horie, Y., **Watanabe, H.**, Takanobu, H., Shigemoto, Y., Yamagishi, T., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2017). Effects of triphenyltin on reproduction in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) across multiple generations. *Aquatic Toxicology*, 192, 16-23.
- Horie, Y., **Watanabe, H.**, Takanobu, H., Yagi, A., Yamagishi, T., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2017). Development of an in vivo anti-androgenic activity detection assay using fenitrothion in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Journal of Applied Toxicology*, 37, 339-346.
- Horie, Y., Yamagishi, T., Takahashi, H., Koshio, M., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2017). Lethal and sublethal effects of aniline and chlorinated anilines on zebrafish embryos and larvae. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 836-841.
- Horie, Y., Yamagishi, T., Takahashi, H., Shintaku, Y., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2017). Assessment of the lethal and sublethal effects of 20 environmental chemicals in zebrafish embryos and larvae by using OECD TG 212. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 1245-1253.
- Lange, A.**, Corcorana, J., **Miyagawa, S.**, **Iguchi, T.**, Winter, M.J. and **Tyler, C.R.** (2017). Development of a common carp (*Cyprinus carpio*) pregnane X receptor (cPXR) transactivation reporter assay and its activation by azole fungicides and pharmaceutical chemicals. *Toxicology In Vitro*, 41, 114-122.
- Le Page, G., Gunnarsson, .L, Snape, J. and **Tyler, C.R.** (2017). Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. *Environment International*, 109, 155-169.
- Matsubara, K., Nakamura, N., Sanoh, S., Ohta, S., Kitamura, S., Uramaru, N., **Miyagawa, S.**, **Iguchi, T.** and Fujimoto, N. (2017). Altered expression of Olr59, Ethel1, and Slc10a2 genes in the liver of F344 rats by neonatal thyroid hormone disruption. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 1030-1035.
- Matthiessen, P., Ankley, G.T., Biever, B.C., Bjerregaard, P., Borgert, C., Brugger, K., Blankinship, A., Chambers, J., Coody, K.K., Constantine, L., Dang, Z., Denslow, N.D., Dreier, D., Dungey, S., Gray, L.E., Gross, M., Guiney, P.D., Hecker, M., Holbech, H., **Iguchi, T.**, Kadlec, S., Karouna-Renier, N.K., **Katsiadaki, I.**, **Kawashima, Y.**, Kloas, W., Krueger, H., Kumar, A., Lagadic, L., Leopold, A., Levine, S.L., Maack, G., Marty, S., Meador, J., Mihaich, E., Odum, J., Ortego, L., Parrott, J., Pickford, D., Roberts, M., Schaefer, C., Schwarz, T., Solomon, K., Verslycke, T., Weltje, L., Wheeler, J.R., Williams, M., Wolf, J.C. and **Yamazaki, K.** (2017). Recommended approaches to the scientific

evaluation of environmental hazards and risks of endocrine-active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13, 267-279.

- Miyakawa, H. and **Iguchi, T.** (2017). Comparative luciferase assay for establishing reliable *in vitro* screening system of juvenile hormone agonists. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 1082-1090.
- Moreman, J., Lee, O., Trznadel, M., David, A., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2017). Acute toxicity, teratogenic and estrogenic effects of Bisphenol A and its alternative replacements Bisphenol S, Bisphenol F and Bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae. *Environmental Science & Technology*, 51 (21), 12796-12805.
- Parrott, J.L., Bjerregaard, P., Borgert, C.J., Brugger, K.E., Gray, L.E.Jr., **Iguchi, T.**, Kadlec, S.M., Weltje, L. and Wheeler, J.R. (2017). Uncertainties in biological responses that influence hazard and risk approaches to the regulation of endocrine active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13, 293-301.
- Sherman, K.D., King, R.A., Dahlgren, C.P., Simpson, S.D., Stevens, J.R. and **Tyler, C.R.** (2017). Historical processes and contemporary anthropogenic activities influence genetic population dynamics of Nassau grouper (*Epinephelus striatus*) within the Bahamas. *Frontiers in Marine Sciences*, 4, 393.
- Song, Y., Evenseth, L.M., **Iguchi, T.** and Tollefsen, K.E. (2017). Release of chitobiase as an indicator of potential molting disruption in juvenile *Daphnia magna* exposed to the ecdysone receptor agonist 20-hydroxyecdysone. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 80, 954-962.
- Song, Y., Villeneuve, D.L., **Toyota, K.**, **Iguchi, T.** and Tollefsen, K.E. (2017). Ecdysone receptor agonism leading to lethal molting disruption in arthropods: Review and adverse outcome pathway development. *Environmental Science & Technology*, 51, 4142-4157.
- Stevens, C.H., Croft, D.P., Paull, G.C. and **Tyler, C.R.** (2017). Stress and welfare in ornamental fishes: what can be learned from aquaculture? *Journal of Fish Biology*, 91, 409-428.
- Tohyama, S.**, Ogino, Y., **Lange, A.**, Myosho, T., **Kobayashi, T.**, Hirano, Y., Yamada, G., Sato, T., **Tatarazako, N.**, **Tyler, C.R.**, **Iguchi, T.** and **Miyagawa, S.** (2017). Establishment of estrogen receptor 1 (ESR1)-knockout medaka; ESR1 is dispensable for sexual development and reproduction in medaka, *Oryzias latipes*. *Development Growth and Differentiation*, 59, 552-561.
- Toyota, K.**, McNabb, N.A., Spyropoulos, D.D., **Iguchi, T.** and Kohno, S. (2017). Toxic effects of chemical dispersant Corexit 9500 on water flea *Daphnia magna*. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 201-206.
- Toyota, K.**, Sato, T., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2017). Photoperiodism of male offspring production in the water flea *Daphnia pulex*. *Zoological Science*, 34, 312-317.
- Toyota, K.**, Sato, T., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2017). Protein kinase C involved with upstream signaling of methyl farnesoate for the photoperiod-dependent sex determination in the water flea *Daphnia pulex*. *Biology Open*, 6, 161-164.
- Toyota, K.**, Williams, T.D., Sato, T., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2017). Comparative ovarian microarray analysis of juvenile hormone-responsive genes in water flea *Daphnia magna*: potential targets for toxicity. *Journal of Applied Toxicology*, 37, 374-381.
- Watanabe, H.**, Horie, Y., Takanobu, H., Koshio, M., Flynn, K., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2017) Medaka Extended One-Generation Reproduction Test (MEOGRT) evaluating 4-nonylphenol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36, 3254-3266.
- Webster, T.M.U., Williams, T.D., **Katsiadaki, I.**, **Lange, A.**, Lewis, C., Shears, J.A. and **Tyler, C.R.**, Santos, E.M. (2017). Hepatic transcriptional responses to copper in the three-spined stickleback are affected by their pollution exposure history. *Aquatic Toxicology*, 184, 26-36.
- Winter, M.J., Windell, D., Metz, J., Matthews, P., Pinion, J., Brown, J.T., Hetheridge, M.J., Ball, J.S., Owen, S.F., Redfern, W.S., Moger, J., Randall, A.D. and **Tyler, C.R.** (2017). 4-Dimensional functional profiling in the convulsant-treated larval zebrafish brain. *Scientific Reports*, 7, 16.

## **2018**

- Fujimoto, N., Kitamura, S., Uramaru, N., **Miyagawa, S.** and **Iguchi, T.** (2018). Identification of hepatic thyroid hormone-responsive genes in neonatal rats: potential targets for thyroid hormone-disrupting

chemicals. *Toxicological Letters*, 286, 48-53.

- Hiruta, C., Kakui, K., Tollefsen, K.E. and **Iguchi, T.** (2018). Targeted gene disruption by use of CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes in the water flea *Daphnia pulex*. *Genes to Cells*, 23, 494-502.
- Horie, Y., Yamagishi, T., Takahashi, H., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2018). Effects of triclosan on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) during embryo development, early life stage and reproduction. *Journal of Applied Toxicology*, 38, 544-551.
- Horie, Y., Yamagishi, T., Shintaku, Y., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2018). Effects of tributyltin on early life-stage, reproduction, and gonadal sex differentiation in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, 203, 418-425.
- Iguchi, T.** (2018). Thanks to OECD's work on screening and testing chemicals. *OECD Work on Endocrine Disrupting Chemicals*. OECD March 2018.
- Kakuta, H., **Iguchi, T.** and Sato, T. (2018). Regulation of Cyp17a1 expression in the theca cells of mice in vivo and in vitro. *In Vivo*, 32, 1387-1401.
- Kohno, S., Katsu, Y., Cipoletti, N., Wang, L.C., Jorgenson, Z.G., **Miyagawa, S.** and Schoenfuss, H.L. (2018). Divergent responsiveness of two isoforms of the estrogen receptor to mixtures of contaminants of emerging concern in four vertebrates. *Journal of Applied Toxicology*, 38, 705-713.
- Matsushita, S., Suzuki, K., Murashima, A., Kajioaka, D., Acebedo, A.R., **Miyagawa, S.**, Haraguchi, R., Ogino, Y. and Yamada, G. (2018). Regulation of masculinization: androgen signalling for external genitalia development. *Nature Reviews in Urology*, 15, 358-368.
- Miyagawa, S.**, Yatsu, R. and **Iguchi, T.** (2018). Environmental control on sex differentiation in reptiles. In: *Reproductive and Developmental Strategies: the Continuity of Life. Part 2: Diversity in Sex Differentiation*. Springer, p. 367-390.
- Miyakawa, H., Sato, T., Song, Y., Tollefsen, K.E. and **Iguchi, T.** (2018). Ecdysteroid and juvenile hormone biosynthesis, receptors and their signaling in the freshwater microcrustacean *Daphnia*. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 184, 62-68.
- Ogino, Y., Tohyama, S., Kohno, S., Toyota, K., Yamada, G., Yatsu, R., **Kobayashi, T.**, **Tatarazako, N.**, Sato, T., Matsubara, H., **Lange, A.**, **Tyler, C.R.**, Katsu, Y., **Iguchi, T.** and **Miyagawa, S.** (2018). Functional distinctions associated with the diversity of sex steroid hormone receptors ESR and AR. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 184, 38-46.
- Ogino, Y., Yamada, G. and **Iguchi, T.** (2018). Diversified sex characteristics developments in teleost fishes: Implication for evolution of androgen receptor (AR) gene function. Hirata, H. and Iida, A. (eds.), *Zebrafish, Medaka, and Other Small Fishes: New Model Animals in Biology, Medicine, and Beyond*. Springer, p. 113-126.
- Sato, T., **Iguchi, T.** and Mohapatra, S. (2018). Vagina: Cell Biology. In: Skinner, M.K. (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction*. Vol.2, Academic Press, pp.360-367.
- Sato, T., Kim, H., Kakuta, H. and **Iguchi, T.** (2018). Effects of 2,3-bis(4-hydroxyphenyl)-propionitrile on induction of polyovular follicles in the mouse ovary. *In Vivo*. 32, 19-24 .
- Toyota, K., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2018). Environmental control on sex differentiation in *Daphnia*. In: *Reproductive and Developmental Strategies: the Continuity of Life. Part 2: Diversity in Sex Differentiation*. Springer, p. 247-265.
- Urushitani, H., Katsu, Y., Kagechika, H., Sousa, A.C.A., Barroso, C.M., **Ohta, Y.**, Shiraishi, H., **Iguchi, T.** and Horiguchi, T. (2018). Characterization and comparison of transcriptional activities of the retinoid X receptors by various organotin compounds in three prosobranch gastropods; *Thais clavigera*, *Nucella lapillus* and *Babylonia japonica*. *Aquatic Toxicology*, 199, 103-115.
- Verbruggen, B., Gunnarsson, L., Kristansson, E., Österlund, T., Owen, S.F., Snape, J.S. and **Tyler, C.R.** (2018). ECoDrug: a database connecting drugs and conservation of their targets across species. *Nucleic Acid Research*, 46 (D1), D930-D936.
- Windsor, F.M., Ormerod, S.J. and **Tyler, C.R.** (2018). Endocrine disruption in aquatic systems: up-scaling research to address ecological consequences. *Biological Reviews. Cambridge Philosophical Society*, 93, 626-641.

- Acebedo**, A.R., Suzuki, K., Hino, S., Alcantara, M.C., Haga, H., Matsumoto, K.I., Nakao, M., Shimamura, K., Takeo, T., Nakagata, N., **Miyagawa, S.**, Nishinakamura, R., Adelstein, R.S. and Yamada, G. (2019). Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice. *Communication Biology*, 8, 95.
- Bass, D., Stentiford, G.D., Wangs, H-C, Koskella, B. and **Tyler, C.R** (2019). The pathobiome in animal and plant diseases. *Trends in Ecology and Evolution*, 34 (11), 996-1008.
- Brown, A.R., Green, J.M., Moreman, J., Gunnarsson, L.M., Mourabit, S., Ball, J., Winter, M.J., Trznadel, M., Correia, A., Hacker, C., Perry, A., Wood, M.E., Hetheridge, M.J., Currie, R.A. and **Tyler, C.R.** (2019). Cardiovascular effects and molecular mechanisms of bisphenol A and its metabolite MBP in zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 53 (1), 463-474.
- Chakraborty, T., Mohapatra, S., Zhou, L.Y., Ohta, K., Matsubara, T., **Iguchi, T.** and Nagahama Y. (2019). Estrogen receptor  $\beta 2$  oversees germ cell maintenance and gonadal sex differentiation in medaka, *Oryzias latipes*. *Stem Cell Reports*, 13, 419-433.
- Cross, R.K., **Tyler, C.R.** and Galloway, T.S. (2019). The fate of cerium oxide nanoparticles in sediments and their routes of uptake in a freshwater worm. *Nanotoxicology*, 13 (7), 894-908.
- Godfray, H.C.J., Stephens, A.E.A., Jepson, P.D., Jobling, S., **Johnson, A.C.**, Matthiessen, P., Sumpter, J.P., **Tyler, C.R.** and McLean, A.R. (2019). A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proceedings of the Royal Society, B*, 286, 20182416.
- Gunnarsson, L., Snape, J.R., Verbruggen, B., Owen, S.F., Kristiansson, E., Margiotta-Cacaluci, L., Österlund, T., Hutchinson, K., Leverett, D., Marks, B. and **Tyler, C.R.** (2019). Pharmacology beyond the patient- The environmental risks of human drugs. *Environment International*, 129, 320-333.
- Hirano, Y., Suzuki, K., **Iguchi, T.**, Yamada, G. and **Miyagawa, S.** (2019). The role of Fgf signaling on epithelial cell differentiation in mouse vagina. *In Vivo*, 33, 1499-1505.
- Horie, Y., Yamagishi, T., Yagi, A., Shintaku, Y., **Iguchi, T.** and **Tatarazako, N.** (2019). The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium induces abnormal embryogenesis and delayed lethal effects in early life stage zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Applied Toxicology*, 39, 622-629.
- Hyuga, T., Suzuki, K., Acebedo, A.R., Hashimoto, D., Kajimoto, M., **Miyagawa, S.**, Enmi, J.I., Yoshioka, Y. and Yamada, G. (2019). Regulatory roles of epithelial-mesenchymal interaction (EMI) during early and androgen dependent external genitalia development. *Differentiation*, 110, 29-35.
- Kojima, Y., Koguchi, T., Mizuno, K., Sato, Y., Hoshi, S., Hata, J., Nishio, H., Hashimoto, D., Matsushita, S., Suzuki, K., **Miyagawa, S.**, Hui, C.C., Tanikawa, C., Murakami, Y., Yamada, G., Hayashi, Y. and Matsuda, K. (2019). Single nucleotide polymorphisms of HAAO and IRX 6 genes as risk factors for hypospadias. *Journal of Urology*, 201 (2), 386-392.
- Le Page, G., Gunnarsson, L., Trznadel, M., Wedgwood, K.C.A., Baudrot, V., Snape, J. and **Tyler, C.R.** (2019). Variability in cyanobacteria sensitivity to antibiotics and implications for environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 695, 133804.
- Le Page, G., Gunnarsson, L., Snape, J. and **Tyler, C.R.** (2019). Development and application of a microplate assay for toxicity testing on aquatic cyanobacteria. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39 (3), 705-720.
- Lee, C.J., Paull, G.C. and **Tyler, C.R.** (2019). Effects of environmental enrichment on survivorship, growth, sex ratio and behaviour in laboratory maintained zebrafish *Danio rerio*. *Journal of Fish Biology*, 94 (1), 86-95.
- Mourabit, S., Fitzgerald, J.A., Ellis, R.P., Takesono, A., Porteus, C.S., Trznadel, M., Metz, J., Winter, M.J., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2019). New insights into organ-specific oxidative stress mechanisms using a novel biosensor zebrafish. *Environment International*, 133, 105138.
- Nomiri, S., Hoshyar, R., Ambrosino, C., **Tyler, C.R.** and Mansouri, B. (2019). A mini review of bisphenol A (BPA) effects on cancer-related cellular signaling pathways. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26 (9), 8459-8467.

- Nakajima, T., Sato, T., **Iguchi, T.** and Takasugi, N. (2019). Retinoic acid signaling determines the fate of the uterus from the mouse Müllerian duct. *Reproductive Toxicology*, 86, 56-61.
- Oikawa, S., Kobayashi, S., **Miyagawa, S., Iguchi, T.** and Sato T. (2019). Diethylstilbestrol alters the expression of activins in the neonatal mouse ovary *in vitro*. *In Vivo*, 33, 1095-1102.
- Parsons, A., **Lange, A.**, Hutchinson, T.H., **Miyagawa, S., Iguchi, T.,** Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2019). Molecular mechanisms and tissue targets of brominated flame retardants, BDE-47 and TBBPA, in embryo-larval life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 209: 209, 99-112.
- Saeki, H., **Miyagawa, S.,** Hirano, Y., Kajimoto, M. and Yamada, G. (2019). Altered expression of sex hormone receptor genes in mouse external genitalia by hormonal modulations. *Journal of Wakayama Medical School*, 70, 59-65.
- Tanaka, T., **Iguchi, T.** and Miyakawa, H. (2019). Establishment of a high-sensitivity reporter system in mammalian cells for detecting juvenoids using juvenile hormone receptors of *Daphnia pulex*. *Journal of Applied Toxicology*, 39, 241-246.
- Thorner, K., Huso, D., Rahman, M.M., Biswas, H., Rahman, M.H., Brum, E. and **Tyler, C.R.** (2019). Raising awareness of antimicrobial resistance in rural aquaculture practice in Bangladesh through digital communications: a pilot study. *Global Health Action*, 12, 1734735.
- Windsor, F.M., Durance, I., Horton, A.A., Thompson, R.C., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). A catchment-scale perspective of plastic pollution. *Global Change Biology*, 25, 1207–1221.
- Windsor, F.M., Pereira, M.G., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). Persistent contaminants as potential constraints on the recovery of urban river food webs from gross pollution. *Water Research*, 163, 114858.
- Windsor, F.M., Pereira, M.G., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). River organisms as indicators of the distribution and sources of persistent organic pollutants in contrasting. *Environmental Pollution*, 255 Pt 1), 113144.
- Windsor, F.M., Pereira, M.G., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). Biological traits and the transfer of persistent organic pollutants through river food webs. *Environmental Science & Technology*, 53, 13246–13256.
- Windsor, F.M., Tilley, R.M., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). Microplastic ingestion by riverine macroinvertebrates. *Science of the Total Environment*, 646, 68-74.
- Windsor, F.M., Durance, I., Horton, A.A., Thompson, R.C., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2019). A catchment scale perspective of plastic pollution. *Global Change Biology*, 25 (4), 1207-1221.
- Witherall, L., Wagley, S., Butler, C., **Tyler, C.R.** and Temperton, B., 2019. Genome sequences of four *Vibrio parahaemolyticus* strains isolated from the English channel and the river Thames. *Microbiology Resource Announcement*, 8 (24), e00392-19.

## 2020

- Alshami, I.J.J., Ono, Y., Correia, A., Hacker, C., **Lange, A.**, Scholpp, S., Kawasaki, M., Ingham, P.W. and Kudoh, T. (2020). Development of the electric organ in embryos and larvae of the knifefish, *Brachyhypopomus gauderio*. *Developmental Biology*, 466, 99-108.
- Aulsebrook, L.C., Bertram, M.G., Martin, J.M., Aulsebrook, A.E., Brodin, T., Evans, J.P., Hall, M.D., O'Bryan, M.K., Pask, A.J., **Tyler, C.R.** and Wong, B.B.M. (2020). Reproduction in a polluted world: Implications for wildlife. *Reproduction*, 160, R13-R23.
- Brown, A.R., Lilley, M., Shutler, J., Lowe, C., Artioli, Y., Torres, R., Berdalet, E. and **Tyler, C.R.** (2020). Assessing risks and mitigating impacts of harmful algal blooms on mariculture and marine fisheries. *Reviews in Aquaculture*, 12, 1663-1688.
- Chaput, D.L., Bass, D., Alam, M.M., Hasan, N. Al, Stentiford, G.D., Aerle, R. van, Moore, K., Bignell, J.P., Haque, M.M. and **Tyler, C.R.** (2020). The segment matters: Probable reassortment of tilapia lake virus (TiLV) complicates: Phylogenetic analysis and inference of geographical origin of new isolate from Bangladesh. *Viruses*, 12 (3), 258.
- Hamilton, P.B., Lockyer, A.E., Uren Webster, T.M., Studholme, D.J., Paris, J.R., Baynes, A., Nicol, E., Dawson, D.A., Moore, K., Farbos, A., Jobling, S., Stevens, J.R. and **Tyler, C.R.** (2021). Investigation

- into adaptation in genes associated with response to estrogenic pollution in populations of roach (*Rutilus rutilus*) living in English rivers. *Environmental Science & Technology*, 54 (24), 15935-15945.
- Hirano, M., Toyota, K., Ishibashi, H., Tominagam N., Sato, T., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2020). Molecular insights into structural and ligand binding features of Methoprene-tolerant in daphnids. *Chemical Research in Toxicology*, 33 (11), 2785-2792.
- Holbech, H., Matthiessen, P., Hansen, M., Schüürmann, G., Knäpen, D., Reuver, M., Flamant, F., Sachs, L., Kloas, W., Hilscherova, K., Leonard, M., Arning, J., Strauss, V., **Iguchi, T.** and Baumann, L. (2020). ERGO: Breaking down the wall between human health and environmental testing of endocrine disruptors. *International Journal of Molecular Science*, 21, 2954.
- Horie, Y., Kanazawa, N., Takahashi, C., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2020). Bisphenol A induces a shift in sex differentiation gene expression with testis-ova or sex reversal in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Journal of Applied Toxicology*, 40, 804-814.
- Horie, Y., Kanazawa, N., Takahashi, C., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2020). Exposure to 4-nonylphenol induces a shift in the gene expression of *gsdf* and testis-ova formation and sex reversal in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Journal of Applied Toxicology*, 41(3), 399-409.
- Iguchi, T.**, Ogino, Y., **Miyagawa, S.**, Yatsu, R. and **Tatarazako, N.** (2020). 9. Screening and testing methods of endocrine-disrupting chemicals using medaka, 9-1. Applied toxicity tests for endocrine disruptors. In: *Medaka Biology, Management, and Experimental Protocols, Volume 2*, eds. Murata, K., Kinoshita, M. Naruse, K., Tanaka, M, and Kamei, Y., Wiley, Blackwell, pp. 271-274.
- Iguchi, T.**, **Tatarazako, N.**, Sato, T., **Onishi, Y.**, **Kawashima, Y.**, **Ishibashi, N.** and **Yamazaki, K.** (2020). Endocrine disruptors: Strategies and recent outcomes in Japanese Ministry of the Environment. In: *Neuroendocrine Regulation of Animal Vocalization*, Elsevier. p. 363-373.
- Kajioka, D., Suzuki, K., Nakada, S., Matsushita, S., **Miyagawa, S.**, Takeo, T., Nakagata, N. and Yamada, G. (2020). Bmp4 is an essential growth factor for the initiation of genital tubercle (GT) outgrowth. *Congenital Anomalies (Kyoto)*, 60 (1), 15-21.
- Knipe, H., Temperton, B., **Lange, A.**, Bass, D. and **Tyler, C.R.** (2020). Probiotics and competitive exclusion of pathogens in shrimp aquaculture. *Reviews in Aquaculture*, 13, 324-352.
- Lange, A.**, Paris, J.R., Gharbi, K., Cézard, T., **Miyagawa, S.**, **Iguchi, T.**, Studholme, D.J. and **Tyler, C.R.** (2020). A newly developed genetic sex marker and its application to understanding chemically induced feminisation in roach (*Rutilus rutilus*). *Molecular Ecology Resources*, 20, 1007-1022.
- Le Page, G., Gunnarsson, L., Snape, J. and **Tyler, C.R.** (2020). Development and application of a microplate assay for toxicity testing on aquatic cyanobacteria. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39, 705-720.
- Millard, R.S., Ellis, R.P., Bateman, K.S., Bickley, L.K., **Tyler, C.R.**, van Aerle, R. and Santos, E.M. (2020). How do abiotic environmental conditions influence shrimp susceptibility to disease? A critical analysis focussed on white spot disease. *Journal of Invertebrate Pathology*, 107369.
- Mills, L.J., Wilson, J.D., **Lange, A.**, Moore, K., Henwood, B., Knipe, H., Chaput, D.L. and **Tyler, C.R.** (2020). Using molecular and crowd-sourcing methods to assess breeding ground diet of a migratory brood parasite of conservation concern. *Journal of Avian Biology*, e02474.
- Mintram, K.S., Maynard, S.K., Brown, A.R., Boyd, R., Johnston, A.S.A., Sibly, R.M., Thorbek, P. and **Tyler, C.R.** (2020). Applying a mechanistic model to predict interacting effects of chemical exposure and food availability on fish populations. *Aquatic Toxicology*, 224, 105483.
- Ogino, Y., Sébillot, A., **Miyagawa, S.**, **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2020). 9. Screening and testing methods of endocrine-disrupting chemicals using medaka, 9-2. Detection of androgenic and antiandrogenic chemicals using medaka. In: *Medaka Biology, Management, and Experimental Protocols, Volume 2*, eds. Murata, K., Kinoshita, M. Naruse, K., Tanaka, M, and Kamei, Y., Wiley, Blackwell, p. 275-280.
- Orton, F., Svanholm, S., Jansson, E., Carlsson, Y., Eriksson, A., Uren Webster, T., McMillan, T., Leishman, M., Verbruggen, B., Economou, T., **Tyler, C.R.** and Berg, C. (2020). A laboratory investigation into features of morphology and physiology for their potential to predict reproductive success in male frogs. *PLoS One*, 15 (11), e0241625.

- Parsons, A., **Lange, A.**, Hutchinson, T.H., **Miyagawa, S.**, **Iguchi, T.**, Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2020). Expression dynamics of genes in the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) cascade and their responses to 3,3',5-triiodo-L-thyronine (T3) highlights potential vulnerability to thyroid-disrupting chemicals in zebrafish (*Danio rerio*) embryo-larvae. *Aquatic Toxicology*, 225, 105547.
- Robinson, P.C., Littler, H.R., **Lange, A.**, Santos, E.M. (2020). Developmental exposure window influences silver toxicity but does not affect the susceptibility to subsequent exposures in zebrafish embryos. *Histochemistry and Cell Biology*, 154 (5), 579-595.
- Sayadi, M.H., Mansouri, B., Shahri, E., **Tyler, C.R.**, Shekari, H. and Kharkan, J. (2020). Exposure effects of iron oxide nanoparticles and iron salts in blackfish (*Capoeta fusca*): Acute toxicity, bioaccumulation, depuration, and tissue histopathology. *Chemosphere*, 247, 125900.
- Stentiford, G.D., Bateman, I.J., Hinchliffe, S.J., Bass, D., Hartnell, R., Santos, E.M., Devlin, M.J., Feist, S.W., Taylor, N.G.H., Verner-Jeffreys, D.W., van Aerle, R., Peeler, E.J., Higman, W.A., Smith, L., Baines, R., Behringer, D.C., **Katsiadaki, I.**, Froehlich, H.E. and **Tyler, C.R.** (2020). Sustainable aquaculture through the One Health lens. *Nature Food*, 1, 468–474.
- Terauchi, K.J., **Miyagawa, S.**, **Iguchi, T.** and Sato, T. (2020). Hedgehog signaling regulates the basement membrane remodeling during folliculogenesis in the neonatal mouse ovary. *Cell and Tissue Research*, 381, 555-567.
- Thornber, K., Verner-Jeffreys, D., Hinchliffe, S., Rahman, M.M., Bass, D. and **Tyler, C.R.** (2020). Evaluating antimicrobial resistance in the global shrimp industry. *Reviews in Aquaculture*, 12, 966-986.
- Tinguely, S.M., **Lange, A.** and **Tyler, C.R.** (2020). Ontogeny and dynamics of the gonadal development, embryogenesis and gestation in *Xenotoca eiseni* (Cyprinodontiformes, Goodeidae). *Sexual Development*, 13, 297-310.
- Toyota K., Masuda S., Sugita S., Miyaoku K., Yamagishi G., Akashi H. and **Miyagawa S.** (2020). Estrogen receptor 1 (ESR1) agonist induces ovarian differentiation and aberrant Müllerian duct development in Chinese soft-shelled turtle, *Pelodiscus sinensis*. *Zoological Studies*, 59, e54.
- Windsor, F.M., Pereira, M.G., Morrissey, C.A., **Tyler, C.R.** and Ormerod, S.J. (2020). Environment and food web structure interact to alter the trophic magnification of persistent chemicals across river ecosystems. *Science of the Total Environment*, 717, 137271.

## **2021**

- Cooper, R., David, A., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2021). Seasonal variation in oestrogenic potency and biological effects of wastewater treatment works effluents assessed using ERE-GFP transgenic zebrafish embryo-larvae. *Aquatic Toxicology*, 237, 105864.
- Cooper, R., David, A., **Lange, A.** and **Tyler, C.R.** (2021). Health effects and life stage sensitivities in zebrafish exposed to an estrogenic wastewater treatment works effluent. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 666656.
- Gould, S.L., Winter, M.J., Norton, W.H.J. and **Tyler, C.R.** (2021) The potential for adverse effects in fish exposed to antidepressants in the aquatic environment. *Environmental Science & Technology* <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04724>
- Hamilton, P.; Baynes, A.; Nicol, E.; Harris, G., Uren Webster, T., Beresford, N., Straszekiewicz, M., Jobling, S. and **Tyler, C.R.** (2021). Feminizing effects of ethinyestradiol in roach (*Rutilus rutilus*) populations with different estrogenic pollution exposure histories. *Aquatic Toxicology*, (in press).
- Horie, Y., Chiba, T., Takahashi, C., **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** (2021). Influence of triphenyltin on morphologic abnormalities and the thyroid hormone system in early-stage zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 242, 108948.
- Iguchi, T.**, **Miyagawa, S.**, Ogino, Y. and Sato, T. (2021). Ando, H., Ukena, K. and Nagata, S. (eds.), In: *Handbook of Hormones Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research 2<sup>nd</sup> edition*. Volume 1 and Volume 2, Academic Press; 122. Gonadal steroids: 122a. Progesterone, 122b. 17,20- $\Delta^2$ -Dihydroxy-4-pregnen-3-one, 122c. 17,20- $\Delta^2,21$ -Trihydroxy-4-pregnen-3-one, 122d. Dehydroepiandrosterone, 122e. Testosterone/dihydrotestosterone, 122f. 11-Ketotestosterone, 122g.

Estradiol-17 $\beta$ , 122h. Estrone; V Endocrine disrupting chemicals: 129. Endocrine disruptors, 129a. Nonylphenol, 129b. Octylphenol, 129c. Bisphenol A, 129d. Dichlorodiphenyltrichloroethane, 129e. 17 $\beta$ -Ethinylestradiol, 129f. Equilin, 129g. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin/polychlorinated biphenyl, 129h. 1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethylene, 129i. Vinclozolin, 129j. Polybrominated diphenyl ether.

- Iguchi, T.**, Sato, T., Nakajima, T., **Miyagawa, S.** and Takasugi, N. (2021). New frontiers of developmental endocrinology opened by researchers connecting irreversible effects of sex hormones on developing organs. *Differentiation*, 118, 4-23.
- Kajioka, D., Suzuki, K., Matsushita, S., Sato, T., Takada, S., Isono, K., Takeo, T., Kajimoto, M., Nakagata, N., Nakao, M., Suyama, M., DeFalco, T., **Miyagawa, S.** and Yamada, G. (2021). Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118 (23), e2024067118.
- Kawashima, Y., Onishi, Y., Tatarazako, N.**, Yamamoto, H., Koshio, M., Oka, T., Horie, Y., Watanabe, H., Nakamoto, T., Yamamoto, J., Ishikawa, H., Sato, T., **Yamazaki, K.** and **Iguchi, T.** (2021). Summary of seventeen chemicals evaluated by OECD TG229 using Japanese medaka, *Oryzias latipes* in EXTEND 2016. *Journal of Applied Toxicology*, (in press).
- Lee, C.J., Paull, G.C. and **Tyler, C.R.** (2021). Improving science with laboratory zebrafish through better through better understanding their natural history. *Biological Reviews*, ((in press).
- Millard, R.S., Bickley, L.K., Bateman, K.S., Farbos, A., Minardi, D., Moore, K., Ross, S.H., Stentiford, G.D., **Tyler, C.R.**, van Aerle, R. and Santos, E.M. (2021). Global mRNA and miRNA analysis reveal key processes in the initial response to infection with WSSV in the Pacific whiteleg shrimp. *Viruses*, 13 (6), 1140.
- Miyaoku, K., Ogino, Y., **Lange, A.**, Ono, A., **Kobayashi, T., Ihara, M., Tanaka, H.**, Toyota, K., Akashi, H., Yamagishi, G., Sato, T., **Tyler C.R., Iguchi, T.** and **Miyagawa, S.** (2021). Characterization of G protein-coupled estrogen receptors in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Journal of Applied Toxicology*, 41 (9), 1390-1399.
- Nakajima, T., Sato, T. and **Iguchi, T.** (2021). Involvement of genetic, epigenetic and anatomical factors in agenesis and development of female reproductive tracts. In Safu, S. (Ed.): *Genomic and Epigenomic Biomarkers of Toxicology and Disease: Clinical and Therapeutic Actions*. Wiley. (in press).
- Onishi, Y., Tatarazako, N.**, Koshio, M., Watanabe, H., **Okamura, T.**, Sawai, A., Yamamoto, J., Ishikawa, H., Sato, T., **Kawashima, Y., Yamazaki, K.** and **Iguchi, T.** (2021). Summary of reference chemicals evaluated by the Fish Short-Term Reproduction Assay, OECD TG229, using Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Journal of Applied Toxicology*, 41 (8), 1200-1221.
- Pinheiro, J.P.S., Windsor, F.M., Wilson, R.W. and **Tyler, C.R.** (2021). Global variation in freshwater physico-chemistry and its influence on chemical toxicity in aquatic wildlife. *Biological Reviews*, 96, 1528-1546.
- Pinion, J., Walsh, C., Goodfellow, M., Randall, A.D., **Tyler, C.R.** and Winter, M.J. (2021). Differential electrographic signatures of mechanistically diverse seizurogenic compounds measured in the larval zebrafish brain. *J Neuropharmacology*, (in press).
- Takesono, A., Schirmmacher, P., Scott, A., Green, J.M., Lee, O., Winter, M.J., Kudoh, T. and **Tyler, C.R.** (2021). Estrogen regulates early embryonic development of the olfactory sensory system via estrogen-responsive glia. *Development*, (in press).
- Tinguely, S.M., David, A., **Lange, A.** and **Tyler, C.R.** (2021). Effects of maternal exposure to environmentally relevant concentrations of 17 $\beta$ -ethinyloestradiol in a live bearing freshwater fish, *Xenotoca eiseni* (Cyprinodontiformes, Goodeidae). *Aquatic Toxicology*, 232, 105746.
- Toyota, K., Miyakawa, H., Hiruta, C., Sato, T., Katayama, H., Ohira, T. and **Iguchi, T.** (2021). Sex determination and differentiation in decapod and cladoceran crustaceans: An overview of endocrine regulation. *Gene*, 12, 305.
- Toyota, K., Sato, T., **Iguchi, T.** and Ohira, T. (2021). Putative methyl farnesoate regulatory mechanisms underlying photoperiod-dependent sex determination in the freshwater crustacean *Daphnia magna*. *Journal of Applied Toxicology*, 41 (2), 216-223.

- Toyota, K., Arai, Y., **Miyagawa, S.**, Kogo, Y. and Takeuchi, K. (2021). Novel validating indices to indicate sexual differences in the horsehair crab *Erimacrus isenbeckii* (Brandt, 1848). *Aquatic Animals*, AA2021, 1–8.
- Toyota, K., Watanabe, H., Hirano, M., Abe, R., Miyakawa, H., Song, Y., Sato, T., **Miyagawa, S.**, Tollefsen, K.E., **Yamamoto, H.**, **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** Juvenile hormone synthesis and signaling disruption triggering male offspring induction and population decline in cradocerans (water flea): Review and adverse outcome pathway development. *Aquatic Toxicology*, (in press).
- Veisi, S., Johari, S.A., **Tyler, C.R.**, Mansouri, B. and Esmaeilbeigi, M. (2021). Antioxidant properties of dietary supplements of free and nanoencapsulated silymarin and their ameliorative effects on silver nanoparticles induced oxidative stress in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Environmental Science and Pollution Research*, 28 (20), 26055-26063.
- Verdon, R., Gillies, S.L., Brown, D.M., Henry, T., Tran, L., **Tyler, C.R.**, Rossi, A.G., Stone, V. and Johnston, H.J. (2021). Neutrophil activation by nanomaterials *in vitro*: comparing strengths and limitations of primary human cells with those of an immortalized (HL-60) cell line. *Nanotoxicology*, 15 (1), 1-20.
- Winter, M.J., Pinion, J., Tochwin, A., Takesono, A., Ball, J.S., Grabowski, P., Metz, J., Trznadel, M., Tse, K., Redfern, W.S., Hetheridge, M.J., Goodfellow, M., Randall, A.D. and **Tyler, C.R.** (2021). Functional brain imaging in larval zebrafish for characterising the effects of seizurogenic compounds acting via a range of pharmacological mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 178(13), 2671-2689.
- Wood, E.M., Capilla-Lasheras, P., Cram, D.L., Walker, L.A., York, J.E., **Lange, A.**, Hamilton, P.B., **Tyler, C.R.** and Young, A.J. (2021). Social dominance and rainfall predict telomere dynamics in a cooperative arid-zone bird. *Molecular Ecology*, doi: 10.1111/mec.15868.
- Yamagishi, G., **Iguchi, T.** and **Miyagawa, S.** (2021). Epigenetic regulation of sex determination and toxicity in non-mammalian vertebrates. In Safu, S. (Ed.): *Genomic and Epigenomic Biomarkers of Toxicology and Disease: Clinical and Therapeutic Actions*. Wiley. (in press).
- Yamagishi, G., Park, M.K. and **Miyagawa, S.** Evolution of g6pc1 paralogs in sarcopterygian lineages: multiple origins and functional divergence among ectotherms. (in press).

### Core Project 3

#### 2016

- Jennings, S., Stentiford, G.D., Leocadio, A.M., Jeffery, K.R., Metcalfe, J.D., **Katsiadaki, I.**, Auchterlonie, N.A., Mangi, S.C., Pinnegar, J.K., Ellis, T., Peeler, E.J., Luisetti, T., Baker-Austin, C., Brown, M., Catchpole, T.L., Clyne, F.J., Dye, S.R., Edmonds, N.J., Hyder, K., Lee, J., Lees, D.N., Morgan, O.C., O'Brien, C.M., Oidtmann, B., Posen, P.E., Santos, A.R., Taylor, N.G.H., Turner, A.D., Townhill, B.L. and Verner-Jeffreys, D.W. (2016). Aquatic food security: insights into challenges and solutions from an analysis of interactions between fisheries, aquaculture, food safety, human health, fish and human welfare, economy and environment. *Fish and Fisheries*, 17 (4), 893-938.
- Macnab, V., **Katsiadaki, I.**, Tilley, C.A. and Barber, I. (2016). Oestrogenic pollutants promote the growth of a parasite in male sticklebacks. *Aquatic Toxicology*, 174, 92-100.
- Prokkola, J.M., **Katsiadaki, I.**, Sebire, M., Elphinstone-Davis, J., Pausio, S., Nikinmaa, M. and Leder, E.H. (2016). Microarray analysis of di-n-butyl phthalate and 17 $\alpha$  ethinyl-oestradiol responses in three-spined stickleback testes reveals novel candidate genes for endocrine disruption. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 124, 96-104.
- Roufidou, C., Sebire, M., **Katsiadaki, I.**, Mustafa, A., Schmitz, M., Mayer, I., Shao, Y.T. and Borg, B. (2016). Overripening of eggs and changes in reproductive hormones in the threespine stickleback, *Gasterosteus aculeatus*. *Evolutionary Ecology Research*, 17 (4), 583-601.
- Schwarz, T.I., **Katsiadaki, I.**, Maskrey, B.H., and Scott, A.P. (2016). Data on the uptake and metabolism of the vertebrate steroid estradiol-17 $\beta$  from water by the common mussel, *Mytilus* spp. *Data in Brief*, 9, 956-965.

- Sumpter, J.P., Scott, A.P. and **Katsiadaki, I.** (2016). Comments on Niemuth, NJ and Klaper, RD 2015. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere*, 135, 38-45.
- Von Hippel, F.A., Trammell, E.J. Merilä, J., Sanders, M.B., Schwarz, T., Postlethwait, J.H., Titus, T.A., Buck, C.L. and **Katsiadaki, I.** (2016). The ninespine stickleback as a model organism in arctic ecotoxicology. *Evolutionary Ecology Research*, 17 (4), 487-504.
- Wang, Q., Kobayashi, K., Wang, W., Ruan, J., Nakajima, D., Yagishita, M., Lu, S., Zhang, W., Saito, T., Sekiguchi, K., Sankoda, K., Takao, Y., **Nagae, M.** and Terasaki, M. (2016). Size distribution of sources 37 toxic species of particulate polycyclic aromatic carbons during summer and winter in Baoshan suburban area of Shanghai China. *Science of the Total Environment*, 566-567: 1519-1534.

## 2017

- Burden, N., Gellatly, N., Benstead, R., Benyon, K., Blickley, T.M., Clook, M., Doyle, I., Edwards, P., Handley, J., **Katsiadaki, I.**, Lillicrap, A., Mead, C., Ryder, K., Salinas, E., Wheeler, J. and Hutchinson, T.H. (2017). Reducing repetition of regulatory vertebrate ecotoxicology studies. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (5), 955-957.
- Coady, K., Holbech, H., Biever, R., Denslow, N., Gross, M., Guiney, P., Karouna-Renier, N., **Katsiadaki, I.**, Krueger, H., Levine, S., Maack, G., Williams, M. and Wolf, J. (2017). Current limitations and a path forward to improve testing for the environmental assessment of endocrine active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (2), 302-316.
- Fitzgerald, J.A., **Katsiadaki, I.** and Santos, E.M. (2017). Contrasting effects of hypoxia on copper toxicity during development in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environmental Pollution*, 222, 433-443.
- Hirase S., Chambers, S., Hassell, K., Carew, M., Pettigrove, V., **Soyano, K., Nagae, M.** and Iwasaki, W. (2016). Phylogeography of the yellowfin goby *Acanthogobius flavimanus* in native and non-native distributions. *Marine Biology*, 164, 106.
- Lagadic, L., **Katsiadaki, I.**, Biever, R., Guiney, P.D., Karouna-Renier, N., Schwarz, T.I. and Meador, J.P. (2017.) Tributyltin: Advancing the science on assessing 1 endocrine disruption with an unconventional endocrine-disrupting compound. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 245, 65-127.
- Matthiessen, P., Ankley, G.T., Biever, R.C., Bjerregaard, P., Borgert, C., Brugger, K., Blankinship, A., Chambers, J., Coady, K.K., Constantine, L., Dang, Z., Denslow, N.D., Dreier, D.A., Dungey, S., Gray, L.E., Gross, M., Guiney, P.D., Hecker, M., Holbech, H., **Iguchi, T.**, Kadlec, S., Karouna-Renier, N.K., **Katsiadaki, I.**, **Kawashima, Y.**, Kloas, W., Krueger, H., Kumar, A., Lagadic, L., Leopold, A., Levine, S.L., Maack, G., Marty, S., Meador, J., Mihaich, E., Odum, J., Ortego, L., Parrott, J., Pickford, D., Roberts, M., Schaefers, C., Schwarz, T., Solomon, K., Verslycke, T., Weltje, L., Wheeler, J.R., Williams, M., Wolf, J. and **Yamazaki, K.** (2017). Recommended approaches to the scientific evaluation of ecotoxicological hazards and risks of endocrine-active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13 (2), 267-279.
- Schwarz, T.I., **Katsiadaki, I.**, Maskrey, B.H. and Scott, A.P. (2017). Data on the uptake and metabolism of testosterone by the common mussel, *Mytilus* spp. *Data in Brief*, 12, 164-168.
- Schwarz, T.I., **Katsiadaki, I.**, Maskrey, B.H. and Scott, A.P. (2017). Mussels (*Mytilus* spp.) display an ability for rapid and high capacity uptake of the vertebrate steroid, estradiol-17 $\beta$  from water. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 165(B), 407-420.
- Schwarz, T.I., **Katsiadaki, I.**, Maskrey, B.H. and Scott, A.P. (2017). Rapid uptake, biotransformation, esterification and lack of depuration of testosterone and its metabolites by the common mussel, *Mytilus* spp. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 171, 54-65.
- Uren Webster, T., Williams, T.W., **Katsiadaki, I.**, **Lange, A.**, Lewis, C., Shears, J.A., **Tyler, C.R.** and Santos, E.M. (2017). Responses to copper in the three-spined stickleback are affected by their pollution exposure history. *Aquatic Toxicology*, 184, 26-36.
- Viant, M.R., Elphinstone, D.J., Duffy, C., Engel, J., Stenton, C., Sebire, M. and **Katsiadaki, I.** (2017).

Application of passive sampling to characterise the fish exometabolome. *Metabolites*, 7 (1), 8.

## **2018**

- Knapen, D., Angrish, M.M., Fortin, M.C., **Katsiadaki, I.**, Leonard, M., Margiotta-Casaluci, L., Munn, S., O'Brien, J.M., Pollesch, N., Smith, L.C., Zhang, X. and Villeneuve, D.L. (2018). Adverse outcome pathway networks I: Development and applications. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 37, 1723-1733.
- Roufidou, C., Schmitz, M., Mayer, I., Sebire, M., **Katsiadaki, I.**, Shao, Y.T. and Borg, B. (2018). Hormonal changes over the spawning cycle in the female three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus*. *General and Comparative Endocrinology*, 257, 97-105.
- Schwarz, T.I., **Katsiadaki, I.**, Maskrey, B.H. and Scott, A.P. (2018). Uptake and metabolism of water-borne progesterone by the mussel, *Mytilus* spp. (Mollusca). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 178, 13-21.
- Villeneuve, D.L., Angrish, M.M., Fortin, M.C., **Katsiadaki, I.**, Leonard, M., Margiotta-Casaluci, L., Munn, S., O'Brien, J.M., Pollesch, N.L., Smith, C.L., Zhang, X. and Knapen, D. (2018). Adverse outcome pathway networks II: Network analytics. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 37, 1734-1748.

## **2019**

- Fitzgerald, J.A., Urbina, M.G., Rogers, N.J., Bury, N.R., **Katsiadaki, I.**, Wilson, R.W. and Santos, E.M. (2019). Sublethal exposure to copper suppresses the ability to acclimate to hypoxia in a model fish species. *Aquatic Toxicology*, 217, 105325.
- Kaitetzidou, E., **Katsiadaki, I.**, Lagnel, J., Antonopoulou, E. and Sarropoulou, E. (2019). Unravelling paralogous gene expression dynamics during three-spined stickleback embryogenesis. *Scientific Reports*, 9 (1), 3752.
- Katsiadaki, I.** (2019). Are marine invertebrates really at risk from endocrine disrupting chemicals? *Current Opinion in Environmental Science and Health*, 11, 37-42.
- OECD, TG203 (Fish Acute Toxicity Test). (update, June 2019). No authorship but UK (**Katsiadaki**, Ellis) and Switzerland (Rufli) undertook this important update on behalf of Defra and the Swiss competent authority.

## **2020**

- Bignell, J.P., Barber, J., Bateman, K.S., Etherton, M., Feist, S.W., Galloway, T.S., **Katsiadaki, I.**, Sebire, M., Scott, A.P., Stentiford, G.D. and Bean, T.P. (2020). Insights into the development of hepatocellular fibrillar inclusions in European flounder (*Platichthys flesus*) from UK estuaries. *Chemosphere*, 256, 126946.
- Fitzgerald, J.A., Trznadel, M., **Katsiadaki, I.** and Santos, E.M. (2020). Hypoxia modifies the response to flutamide and linuron in male three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environmental Pollution*, 263(Pt A), 114326.
- Kubo, T., Bai, W., **Nagae, M.** and Takao, Y. (2020). Seasonal fluctuation of polycyclic aromatic hydrocarbons and aerosol genotoxicity in long-range transported air mass observed at the Western end of Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (4), 1210.
- Song, J., **Nagae, M.**, Takao, Y. and **Soyano, K.** (2020). Field survey of environmental estrogen pollution in the coastal area of Tokyo Bay and Nagasaki City using the Japanese common goby *Acanthogobius flavimanus*. *Environmental Pollution*, 258, 113673.
- Stentiford, G.D., Bateman, I.J., Hinchliffe, S.J., Bass, D., Hartnell, R., Santos, E.M., Devlin, M.J., Feist, S.W., Taylor, N.G.H., Verner-Jeffreys, D.W., van Aerle, R., Peeler, E.J., Higman, W.A., Smith, L., Baines, R., Behringer, D.C., **Katsiadaki, I.**, Froehlich, H.E. and **Tyler, C.R.** (2020). Sustainable aquaculture through the One Health lens. *Nature Food*, 1, 468-474.
- Tilley, C.A., Carreño Gutierrez, H., Sebire, M., Obasaju, O., Reichmann, F., **Katsiadaki, I.**, Barber, I. and

Norton, W.H. J. (2020). Skin swabbing is a refined technique to collect DNA from model fish species. *Scientific Reports*, 10, 18212.

Xu, W.G., Manabe, S., Mushirobira, Y., **Nagae, M.** and **Soyano, K.** (2020). Changes in expression of reproduction-related hormones in the brain and pituitary during early ovarian differentiation and development in the red spotted grouper *Epinephelus akaara*, with emphasis on FSH $\beta$  and LH $\beta$ . *Aquaculture*, 514, 734497.

## **2021**

Elis, T. and **Katsiadaki, I.** (2021). Clarification of early end-points for refinement of animal experiments, with specific reference to fish. *Laboratory Animals*, 55 (3), 244-253.

Gajewicz-Skretna, A., Furuhashi, A., **Yamamoto, H.** and Suzuki, N. (2021). Generating accurate in silico predictions of acute aquatic toxicity for a range of organic chemicals: Towards similarity-based machine learning methods. *Chemosphere*, 280,130681.

Gajewicz-Skretna, A., Gromelski, M., Wyrzykowska, E., Furuhashi, A., **Yamamoto, H.** and Suzuki, N. (2021). Aquatic toxicity (pre)screening strategy for structurally diverse chemicals: global or local classification tree models? *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208,111738.

Hiki, K., Fischer, F.C., Nishimori, T., Watanabe, H., **Yamamoto, H.** and Endo, S. (2021). Spatiotemporal distribution of hydrophobic organic contaminants in spiked-sediment toxicity tests: Measuring total and freely dissolved concentrations in porewater and overlying water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(11), 3148-3158.

Hiki, K., Oka, K., Nakajima, N., **Yamamoto, H.**, Yamagishi, T. and Sugaya, Y. (2021). The complete mitochondrial genome of the non-biting midge *Chironomus yoshimatsui* (Diptera: Chironomidae). *Mitochondrial DNA B Resources*, 6(10), 2995-2996.

Hiki, K., Watanabe, H. and **Yamamoto, H.** (2021). Sources of variation in sediment toxicity of hydrophobic organic chemicals: Meta-analysis of 10-14-day spiked-sediment tests with *Hyalella azteca* and *Chironomus dilutus*. *Integrative Environmental Assessment and Management*, 17(5), 1003-1013.

**Katsiadaki, I.**, Elis, T., Andersen, L., Antczak, P., Blaker, E., Burden, N., Fisher, T., Green, C., Labram, B., Pearson, A., Petersem, K., Pickford, D., Ramsden, C., Rønneseth, A., Ryder, K., Sacker, D., Steverns, C., Watanabe, H., **Yamamoto, H.**, Sewell, F., Hawkins, P., Rufli, H., Handy, R.D., Maynard, S.K. and Jacobs, M.N. (2021). Dying for change: A roadmap to refine the fish acute toxicity test after 40 years of applying a lethal endpoint. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 223, 112585.

**Katsiadaki, I.**, Schwarz, T.I., Cousins, A.R.O. and Scott, A.P. (2021). The Uptake of ethinyl-estradiol and cortisol from water by Mussels (*Mytilus* spp.). *Frontiers in Endocrinology*, [doi.org/10.3389/fendo.2021.794623](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794623).

Kronberg, J., Byrne, J.J., Jansen, J., Antoczak, P., Hires, A., Bignell, J., **Katsiadaki, I.**, Viant, M.R. and Falciani, F. (2021). Modeling the metabolic profile of *Mytilus edulis* reveals molecular signatures linked to gonadal development, sex and environmental site. *Scientific Reports*, 11 (1), 12882.

Mushirobira, Y., Kamegai, K., Amagai, T., Murata, R., **Nagae, M.** and **Soyano, K.** (2021). Expression profiles of hepatic vitellogenin and gonadal zona pellucida subtypes in gray mullet (*Mugi cephalus*) with 17 $\alpha$ -ethinylestradiol-induced gonadal abnormality. *Aquatic Toxicology*, 237, 105863.

Papadopoulou, A., Garvey, K., Hill, T., Ramirez-Paredes, J.G., Monaghan, S.J., Baily, J.L., Davie, A., **Katsiadaki, I.**, Verner-Jeffreys, D., Wallis, T., Migaud, H. and Adams, A. (2021). Novel atypical *Aeromonas salmornicida* bath challenge model for juvenile ballan wrasse (*Labrus bergylta*, Ascanius). *Journal of Fish Diseases*, 44 (6), 823-835.

Tani, K., Watanabe, H., Noguchi, M., Hiki, K., Yamagishi, T., Tatarazako, N. and **Yamamoto, H.** (2021). Toxicity assessment of typical polycyclic aromatic hydrocarbons to *Daphnia magna* and *Hyalella azteca* in water-only and sediment-water exposure systems. *Science of the Total Environment*, 784,147156.

Toyota, K., Watanabe, H., Hirano, M., Abe, R., Miyakawa, H., Song, Y., Sato, T., **Miyagawa, S.**, Tollefsen, K.E., **Yamamoto, H.**, **Tatarazako, N.** and **Iguchi, T.** Juvenile hormone synthesis and signaling

disruption triggering male offspring induction and population decline in cradocerans (water flea): Review and adverse outcome pathway development. *Aquatic Toxicology*, (in press).

#### Core Project 4

##### 2016

Horie, Y., Myosho, T., Sato, T., Sakaizumi, M., Hamaguchi, S. and **Kobayashi, T.** (2016). Androgen induces gonadal soma-derived factor, Gsdf, in XX gonads correlated to sex-reversal but not Dmrt1 directly, in the teleost fish, northern medaka (*Oryzias sakaizumii*). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 436, 141-149.

**Tohyama, S., Miyagawa, S., Lange, A., Ogino, Y., Mizutani, T., Ihara, M., Tanaka, H., Tatarazako, N., Kobayashi, T., Tyler, C.R. and Iguchi, T.** (2016). Evolution of estrogen receptors in ray-finned fish and their comparative responses to estrogenic substances. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 158, 189-197.

##### 2017

**Kobayashi, T., Chiba, A., Sato, T., Myosho, T., Yamamoto, J., Okamura, T., Onishi, Y., Sakaizumi, M., Hamaguchi, S., Iguchi, T. and Horie, Y.** (2017). Estrogen alters gonadal soma-derived factor (Gsdf)/Foxl2 expression levels in the testes associated with testis-ova differentiation in adult medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology*, 191, 209-218.

Song, J., **Nagae, M., and Soyano, K.** (2017). Changes in plasma vitellogenin and estradiol-17 $\beta$  levels during the gonadal development of the female Japanese common goby *Acanthogobius flavimanus*. *Aquaculture Science*, 65 (4), 303-310.

##### 2018

Higuchi, K., Yoshida, K., Gen, K., Matsunami, H., Takashi, T., Mushiake, K. and **Syano, K.** (2018). Effect of long-term food restriction on reproductive performances in female yellowtail, *Serola quinquerodiata*. *Aquaculture*, 486, 224-231.

Kodama, M., Yoshida, M., Endo, M., **Kobayashi, T., Oike, A., Yasumasu, S. and Nakamura, M.** (2018). Nanos 3 of the frog *Rana rugose*: molecular cloning and characterization. *Development, Growth and Differentiation*, 60, 112-120.

Song, J., **Nagae, M. and Soyano, K.** (2018). Standardization of plasma vitellogenin level for surveying environmental estrogen pollution using the Japanese common goby *Acanthogobius flavimanus*. *Journal of Applied Toxicology*, 38, 1018-1025.

##### 2019

Amano, H., Kotake, A., Hiramatsu, N., Fujita, T., Todo, T., Aoki, J.Y., **Soyano, K., Kagawa, H. and Hara, A.** (2019). Development of specific chemiluminescent immunoassays for three subtypes of vitellogenin in grey mullet (*Mugil cephalus*). *General and Comparative Endocrinology*, 271, 30-38.

Myosho, T., Sato, T., Nishiyama, H., Watanabe, A., Yamamoto, J., **Okamura, T., Onishi, Y., Fujimaki R., Hamaguchi S., Sakaizumi M. and Kobayashi T.** (2019). Inter- and intraspecific variation in sex hormone-induced sex-reversal in medaka, *Oryzias latipes* and *Oryzias sakaizumii*. *Zoological Science*, 36, 425-431.

Thomas, J.T., Todd, E.V., Muncaster, S., Lokman, P.M., Damsteegt, E.L., Liu, H., **Soyano, K., Gléonnec, F., Lamm, M.S., Godwin, J.R. and Gemmell, N. J.** (2019). Conservation and diversity in expression of candidate genes regulating socially-induced female-male sex change in wrasses. *Peer J*, 7, e7032.

Xu, W.G., Amagai, T., Morita, Y., Chuda, H. and **Soyano, K.** (2019). Pituitary structures and immunohistochemical identification of FSH $\beta$  and LH $\beta$  expressing cells in four species of the adult groupers. *Aquaculture Science*, 67, 249-256.

## 2020

- Higuchi, K., Kazeto, Y., Ozeki, Y., Izumida, D., Hattori, T., **Soyano, K.** and Gen, K. (2020). Insulin-like growth factors 1 and 2 regulate gene expression and enzymatic activity of *cyp17a1* in ovarian follicles of the yellowtail. *Seriola quinqueradiata. Heliyon*, 6 (6), e04181.
- Mushirobira, Y., Niida, M., Hattori, T., Fujinami, Y. and **Soyano, K.** (2020). Hepatic expression profiles of three subtypes of vitellogenin and estrogen receptor during vitellogenesis in cultured female yellow tail. *General and Comparative Endocrinology*, 299, 113612.
- Peter Dennis, L., Nocillado, J., Palma, P., Amagai, T., **Soyano, K.** and Elizur, A. (2020). Development of a giant grouper luteinizing hormone (LH) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its use towards understanding sexual development in grouper. *General and Comparative Endocrinology*, 296, 113524.
- Song, J., **Nagae, M.**, Takao, Y. and **Soyano, K.** (2020). Field survey of environmental estrogen pollution in the coastal area of Tokyo Bay and Nagasaki City using the Japanese common goby *Acanthogobius flavimanus*. *Environmental Pollution*, 258, 113673.
- Xu, W.G., Manabe, S., Mushirobira, Y., **Nagae, M.** and **Soyano, K.** (2020). Changes in expression of reproduction-related hormones in the brain and pituitary during early ovarian differentiation and development in the red spotted grouper *Epinephelus akaara*, with emphasis on FSH $\beta$  and LH $\beta$ . *Aquaculture*, 514, 734497.

## 2021

- Huang, Y., Song, J., **Soyano, K.** and Ren, Q (2021). Dorsal regulates the expression of two phage lysozymes acquired via horizontal gene transfer in triangle sail mussel *Hyriopsis cumingii*. *Developmental and Comparative Immunology*, 120, 104068.
- Miyaoku, K., Ogino, Y., **Lange, A.**, Ono, A., **Kobayashi, T.**, **Ihara, M.**, **Tanaka, H.**, Toyota, K., Akashi, H., Yamagishi, G., Sato, T., **Tyler C.R.**, **Iguchi, T.** and **Miyagawa, S.** (2021). Characterization of G protein-coupled estrogen receptors in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Journal of Applied Toxicology*, 41 (9), 1390-1399.
- Murata, R., Mushirobira, Y., Tanaka, Y. and **Soyano, K.** (2021). Expression profile of GnRH-like peptide during gonadal sex differentiation in the cephalopod kisslip cuttlefish, *Sepia lycidas*. *General and Comparative Endocrinology*, 304, 113718.
- Murata, R., Nozu, R., Musirobira, Y., Amagai, T., Fushimi, J., Kobayashi, Y., **Soyano, K.**, Nagahama, Y. and Nakamura, M. (2021). Testicular steroidogenic cells trigger sex change in groupers. *Scientific Reports*, 11 (1), 11117.
- Mushirobira, Y., Kamegai, K., Amagai, T., Murata, R., **Nagae, M.** and **Soyano, K.** (2021). Expression profiles of hepatic vitellogenin and gonadal zona pellucida subtypes in gray mullet (*Mugi cephalus*) with 17 $\alpha$ -ethinylestradiol-induced gonadal abnormality. *Aquatic Toxicology*, 237, 105863.
- Myosho, T., Hattori, M., Yamamoto, J., Toda, M., **Okamura, T.**, **Onishi, Y.**, Takehana, Y. and **Kobayashi, T.** (2021). Effects of synthetic sex steroid hormone exposures on gonadal sex differentiation and dynamics of a male-related gene, gonadal soma-derived factor (Gsdf) and an estrogen up-regulated gene, choriogenine-H (ChgH) gene expression in the euryhaline Javafish medaka *Oryzias javanicus* based on genetic sexes. *Chemosphere*, doi. 10.1016/j.chemosphere2021.12989.

付属資料 10

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会委員名簿（平成 28 年度以降）

（敬称略）

氏名	所属・役職	在任期間
○ 井口 泰泉	横浜市立大学 特任教授	平成 28 年度～ 令和 2 年度から座長
小山 次朗	鹿児島大学 名誉教授	平成 28 年度～
白石 寛明	国立環境研究所 名誉研究員	平成 28 年度～
鑪迫 典久	愛媛大学大学院 農学研究科 生物環境学専攻 環境計測学研究室 教授	平成 28 年度～
広瀬 明彦	化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問	平成 28 年度～
横山 淳史	農業・食品産業技術総合研究機構 農業環境変動研究部門 化学物質リスク研究領域 有機化学物質グループ 上級研究員	平成 28 年度～
○ 田辺 信介	愛媛大学 特別栄誉教授	平成 28 年度～令和元年度 令和元年度まで座長
藤沢 卓生	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主席研究員	平成 28 年度
宮本 貢	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主席研究員	平成 29 年度～平成 30 年度
岩下 勝将	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主席研究員	令和元年度
山口 尊史	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 主席研究員	令和 2 年度～
小林 亨	静岡県立大学 食品栄養環境科学研究院 教授	令和 2 年度～

○：座長