

# 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応

— EXTEND 2016 —

平成 28 年 6 月

環 境 省

注：本プログラムのサブタイトルは、**EXTEND 2016** とした。従来の **EXTEND2010** の基本的枠組みを引き継ぐことから類似の名称を採用しつつ、行政的な課題により積極的に取り組むようプログラムを発展させることを意図している。

**EXTEND: Extended Tasks on Endocrine Disruption**

## 目次

はじめに	1
<b>I これまでの取組</b>	<b>2</b>
1. SPEED'98 及び ExTEND2005 における取組	2
1.1 化学物質の環境実態調査	2
1.2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究の推進	2
1.3 影響評価	3
1.4 リスク評価及びリスク管理	4
1.5 情報提供とリスクコミュニケーション等の推進	4
1.6 国際的な協力	4
2. EXTEND2010 における取組	5
2.1 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進	7
2.2 評価の枠組みの確立及び試験法の開発	8
2.3 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価	21
2.4 作用・影響評価の実施	21
2.5 リスク評価及びリスク管理	22
2.6 情報提供等の推進	22
2.7 国際協力の推進	22
2.8 まとめ	23
<b>II 国際的な動向</b>	<b>25</b>
1. 国際保健機関 (WHO)	25
2. 経済協力開発機構 (OECD)	25
3. 国際連合 (UN)	26
4. 欧州	27
4.1 欧州委員会 (EC)	27
4.2 欧州環境庁 (EEA)	27
5. 米国	27
<b>III 今後の方向性</b>	<b>29</b>
1. 基本的な考え方	29
2. 具体的方針	31
2.1 作用・影響評価及び試験法の開発について	31
2.2 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価について	32
2.3 リスク評価及びリスク管理について	33
2.4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集について	34
2.5 国際協力及び情報発信の推進について	34

3. 推進体制 .....36

おわりに .....37

付 属 資 料 .....38

## はじめに

化学物質はその有用性により我々の生活を豊かにする一方で、適切に取り扱われない場合には、人の健康や生態系に有害な影響を及ぼしうるため、環境リスクの適切な評価と管理は世界共通の課題である。

この中で、化学物質が内分泌系をかく乱する作用が人の健康や野生生物に及ぼす影響については、科学的に未解明な点が多いものの、世代を越えた影響をもたらすおそれがある重要な課題として内外の関心を集めてきた。

環境省（庁）では、平成 10 年 5 月に「内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について -環境ホルモン戦略計画 SPEED'98-」、平成 17 年 3 月に「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について -ExTEND2005-」を策定し、知見の収集と検討を行ってきた。平成 22 年 7 月には ExTEND2005 を引き継ぐ形で、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 -EXTEND2010-」を策定した。この中で、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験・評価の枠組みを構築するとともに、これに必要な試験手法の開発を国際的な協力の下で進め、魚類、両生類、無脊椎動物を用いた国際標準試験法の策定に貢献した。確立した試験・評価の枠組みの下で、既存知見の整理や試験を進め、100 を超える物質の作用・影響に関する知見を集積した。

国際的な動向としては、米国では内分泌かく乱作用を評価するプログラムが本格的に動いており、欧州連合（EU）では種々の規制における内分泌かく乱化学物質の取扱いについて、引き続き議論が行われている。世界保健機関（WHO）では、2012 年に「内分泌攪乱化学物質の科学の現状 2012 年版」と題する報告書を公表した。国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）では、「内分泌かく乱化学物質」を 2012 年に「新規政策課題」に追加し、取組を強化している。経済協力開発機構（OECD）では、内分泌かく乱作用に関する試験・評価手法の開発・検討が進められている。我が国の EXTEND2010 は国際的にも広く認知されており、積極的に貢献していく必要がある。

EXTEND2010 の開始から 5 年が経過したことを受け、環境省では「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」及び関係する検討部会による検討を経て、環境省としての対応の方向性を、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する対応 -EXTEND2016-」としてとりまとめた。「環境行政の中で化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じて管理していくことを目標として、化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の確立と評価の実施を加速化することに力点を置く」という EXTEND2010 の基本理念を踏襲し、これをさらに着実に推進させることを通じて、的確に対応を進めていく。

平成 28 年 6 月 環境省環境保健部環境安全課

## I これまでの取組

### 1. SPEED'98 及び ExTEND2005 における取組

環境省（庁）では、平成 10 年 5 月に「内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について -環境ホルモン戦略計画 SPEED'98」をとりまとめ、内分泌かく乱作用の有無、強弱、メカニズム等を解明するため優先して調査研究を進めていく物質群として 67 物質をリストアップし（平成 12 年 11 月に 65 物質に修正）、①環境中での検出状況、野生生物等に係る実態調査の推進、②試験研究及び技術開発の推進、③環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進及び④国際的なネットワーク強化の取組を進めた。

この成果を踏まえ、平成 17 年 3 月に「化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について -ExTEND2005-」を策定した。物質のリストアップを取りやめ、試験対象物質の選定や評価を環境中の検出状況や既存知見を踏まえて進めるといった修正を行い、①野生生物の観察、②環境中濃度の実態把握及びばく露の測定、③基盤的研究の推進、④影響評価、⑤リスク評価、⑥リスク管理及び⑦情報提供とリスクコミュニケーション等の推進を基本的な柱とした。

#### 1.1 化学物質の環境実態調査

SPEED'98 では、平成 10 年度から平成 16 年度まで、水質、底質、土壌、大気の 4 媒体、生物（魚類、貝類、両生類、鳥類、ほ乳類）、室内空気及び食事試料を対象として調査を実施した。

一方、ExTEND2005 においては、化学物質環境実態調査（初期環境調査、詳細環境調査及び暴露量調査）の結果を活用することとした。

#### 1.2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究の推進

SPEED'98 では、課題を指定して複数の研究を行った他、野生生物の影響実態調査として海産の巻貝であるイボニシ(*Thais clavigera*)に関する研究を行った。その結果、イボニシのメスにオスの生殖器官が形成され発達する異常が我が国沿岸部で広範囲に認められ、環境中の有機スズ化合物であるトリブチルスズ、トリフェニルスズとの関連が見いだされた。

また、ヒト先天異常発生、出生性比、泌尿生殖器への影響及び精子形成状態等に関する疫学研究を実施した。出生性比については、特定の地域における明らかな変動は認められず、他の項目についても化学物質ばく露と異常との関連性を見いだすに至らなかった。

ExTEND2005 では、平成 17 年度より基盤的研究事業及び野生生物の生物学的知見研究事業として研究を行った。平成 18 年度以降は、新規課題については原則として研究分野

を示した上で公募し、基盤的研究企画部会及び野生生物の生物学的知見研究検討部会（以下「両部会」という。）の審査に基づき採択した。継続課題についても、年度毎に両部会により研究成果の評価を行い、研究継続の是非等について判断した。

また、ExTEND2005では平成17年度より「身近な野生生物の観察事業」として、子供たちによる地域レベルで継続的な野生生物観察を行った。

### 1.3 影響評価

SPEED'98では、内分泌かく乱作用に関連する文献の検索・収集・信頼性評価を実施し、その結果に基づき試験対象物質を選定した。それらの物質について、メダカ(*Oryzias latipes*)を用いたビテログニンアッセイ及びパーシャルライフサイクル試験、必要に応じてフルライフサイクル試験を実施した。その結果、試験を実施した40物質のうち、環境中の濃度を考慮した設定濃度で4-ノニルフェノール（分岐型）と4-*t*オクチルフェノールでメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、また、ビスフェノールAと $o,p'$ DDTでもメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。また、37物質については、ラットを用いた改良1世代試験を実施したが、いずれの物質もヒト推定ばく露量を考慮した用量では明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断された。

ExTEND2005では、試験法開発に関する事業と試験対象物質選定と評価に関する事業を実施した。この中ではSPEED'98と異なり、検討対象物質をあらかじめリストアップすることはせず、一般環境中における検出の状況及び内分泌かく乱作用に関連する情報について評価を行った上で、試験対象物質を選定することとした。

#### （1）試験法開発

平成17年度より魚類、両生類及び無脊椎動物を対象とした試験法の開発を行った。

魚類については、21日間スクリーニング試験が経済協力開発機構（OECD）においてテストガイドライン230（OECD TG 230）として平成21年に採択されたほか、魚類の多世代にわたる試験法の開発を日米二国間で協力して進めた。

両生類については、アフリカツメガエル変態アッセイがOECDにおいてテストガイドライン231（OECD TG 231）として平成21年に採択された。また、両生類パーシャルライフサイクル試験を開発し、OECDのプロジェクトとして採用された。

無脊椎動物については、オオミジンコ繁殖試験OECD TG211に付属書（ANNEX）7を追加する形の改定がOECDにおいて平成20年に採択された。このほか、日米二国間協力においてミジンコを用いた多世代試験法の検討を行った。

試験管内試験（*in vitro*試験）については、魚類を用いた*in vitro*試験による内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法の検討を、英国、スウェーデンとともにOECDに提案

し、共同で詳細レビュー報告書の作成を進めた。

## (2) 試験対象物質選定と評価事業

平成 17 年度～平成 18 年度は、SPEED'98 の取組の延長として、その枠組みの下で試験管内試験（メダカエストロゲン受容体  $\beta$  レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験）等を実施した。

平成 19 年度からは、ExTEND2005 の枠組みの下で、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ」に従って試験対象物質選定と評価事業を進めた。

## 1.4 リスク評価及びリスク管理

試験対象物質の選定とそれを対象とする影響評価の進捗が十分でなかったため、化学物質の内分泌かく乱作用を含むリスク評価は実施されず、それを受けたリスク管理の対象とされる化学物質の特定には至らなかった。

## 1.5 情報提供とリスクコミュニケーション等の推進

### (1) 国際シンポジウム

平成 10 年度より諸外国政府、国際機関等の参加を得て、内分泌かく乱化学物質に関する国際シンポジウムを開催しており、ExTEND2005 においても引き続き開催した。平成 18 年度から平成 20 年度までは、「小児等の環境保健に関するシンポジウム」と合同で開催した。このシンポジウムは一般の方々に向けたプログラム及び専門家向けプログラムで構成され、国内外の最先端の研究、取組についての情報共有、意見交換を行った。

### (2) ウェブページの作成

平成 17 年度より、ウェブページ「化学物質の内分泌かく乱作用に関する情報提供サイト」を通じて、主に一般の方々を対象として化学物質の内分泌かく乱作用に関する正確でわかりやすい情報の提供を行ってきた。健康・化学物質に関連するニュースの掲載や、化学物質の内分泌かく乱作用に関する資料や参考文献等を紹介し、リンクを掲載した。

## 1.6 国際的な協力

環境省では、国際機関への協力として、経済協力開発機構（OECD）に対して新たな試験法の提案及び試験結果等の提供を行うとともに、世界保健機関（WHO）に対して環境省における取組状況、試験結果等に関する情報提供を行った。

また、平成 11 年 3 月の日英両国の環境大臣による合意に基づき、平成 12 年より日英共同研究が開始された。この中では、4 つのテーマを設定し、両国の研究者によって研究が



推進された。加えて、平成 16 年 1 月に開催された第 12 回日米合同企画調整委員会において、日米二国間協力事業が実施されることとなり、生態影響評価に関する情報交換、魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖への影響を評価する試験法の共同開発などが行われた。これらの二国間事業は現在まで続いている。

## 2. EXTEND2010 における取組

環境省では、平成 22 年 7 月に「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 - EXTEND2010-」を策定した。ExTEND2005 の枠組みのうち踏襲すべきものは引き続き採用しつつ、所要の改善を加えた上で、向こう 5 年間程度を見据えた新たなプログラムとして構築したもので、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じ管理していくことを目標として、評価手法の確立と評価の実施を加速化することをねらいとした。

EXTEND2010 は以下の構成で進めた（図 1）。

- ① 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進
- ② 試験法の開発及び評価の枠組みの確立
- ③ 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価
- ④ 作用・影響評価の実施
- ⑤ リスク評価及びリスク管理
- ⑥ 情報提供等の推進
- ⑦ 国際協力の推進

EXTEND2010 の実施にあたり、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」を設置するとともに、その下に 3 つの検討部会（「基盤的研究企画評価検討部会」、「野生生物の生物学的知見検討部会」及び「作用・影響評価検討部会」）を設置し、各年度の事業の進め方及び調査研究の結果の評価等について検討いただいた。（図 2）

図1 EXTEND2010における取組の概念図

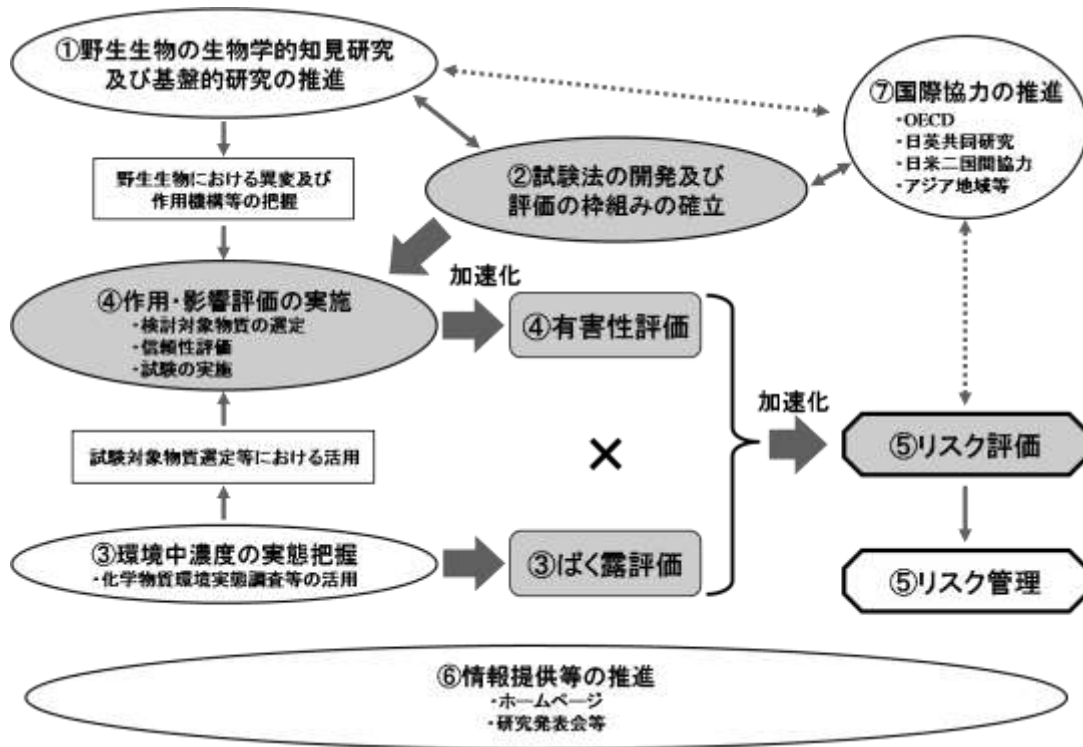
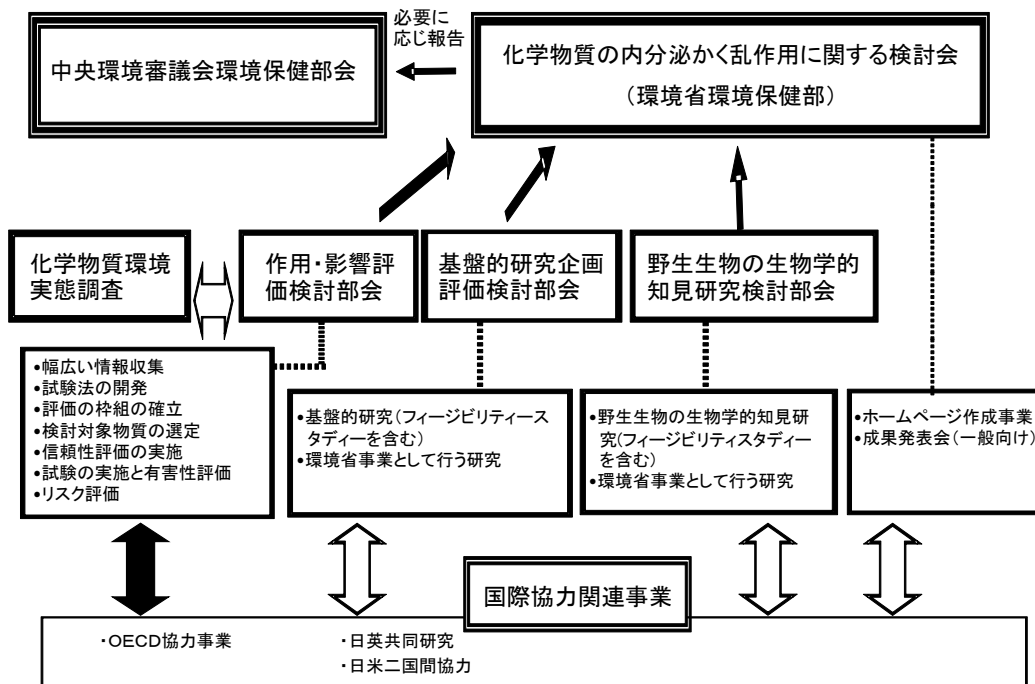


図2 EXTEND2010における取組体制



## 2.1 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進

ExTEND2005 における枠組みを基本的に踏襲し、研究課題を公募し、有識者により構成される野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会により課題の採択及び研究成果の評価を行った。

一方で、より行政施策への活用に適した研究成果を得ることができるよう、

- ・ 環境リスク評価の進展に寄与し得る研究課題を優先的に選定する
- ・ 必要に応じて「指定研究」の形で課題を設定する

等の見直しを行うとともに、その成果についてはセミナー等を通じて公表した。

### (1) 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の実施状況（平成 27 年度まで）

平成 22 年度から開始された EXTEND2010 においては、新規課題の公募に対して合計 56 課題の応募があり、そのうち 13 課題がフィージビリティースタディーとして採択された。このうち野生生物の生物学的知見研究 3 課題、化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究 7 課題の合計 10 課題が次年度以降も継続して採択された。

ExTEND2005 から継続した 10 課題を含み、野生生物の生物学的知見研究 6 課題、化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究 12 課題、フィージビリティースタディー 3 課題及びその他の関連研究 3 課題の合計 24 課題について、研究が実施された（フィージビリティースタディーとして 2 課題が実施中。1 課題はフィージビリティースタディーで終了。1 課題はその他の関連研究として採択した）。

### (2) 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究等の主な成果

#### ① 野生生物の生物学的知見研究課題の主な成果の概要

- ・ 東京湾沿岸域及び九州北部沿岸域において、環境水を採集し、エストロゲン様作用を持つ化学物質を測定したところ、各地においてエストロゲン様化学物質が検出された。検出された主な化学物質はノニルフェノールであったが、女性ホルモン作用強度に影響を及ぼす主な物質は、女性ホルモンの一種であるエストロンであった。下水処理施設は、環境水中のエストロゲン様作用を持つ化学物質の発生源の一つであり、その主成分はヒト由来の女性ホルモンであることを示していた。
- ・ 野生ラットを全国から採集し、蓄積した環境化学物質を分析したところ、多環芳香族炭化水素、医薬品及び生活関連化学物質、ネオニコチノイド類などについては、代謝の速さから肝臓における蓄積は認められなかった。一方で、有機塩素系化合物及び金属については蓄積が認められた。安定同位体比分析を行ったところ、そのばく露源が地域により異なる可能性が示された。

## ② 基盤的研究課題の主な成果の概要

- ・ 甲状腺ホルモン応答性レポータートランスジェニックアフリカツメガエル幼生を用い、甲状腺ホルモンかく乱作用が疑われる化学物質をレポーター活性により個体レベルで簡便かつ定量的に評価するプロトコルを開発した。アゴニストやアンタゴニストの評価に最適なプロトコルの条件（ばく露期間、対照コントロールや処理個体数等）を整備した。
- ・ 多動症モデル動物（CIN85 欠損マウス）や甲状腺機能低下症ラット（*rdw* ラット）を用いた解析により、行動量の増減は黒質—線条体系におけるドーパミンシグナルの変動が原因であることが判明した。ラットを用いた実験から、低用量の水酸化ポリ塩化ビフェニル（OH-PCB）ばく露はこの黒質—線条体系におけるドーパミンシグナルの増強を介して多動性をもたらすことがわかった。この物質のばく露が多動症の発症原因の可能性の一つであることを強く示唆していた。

## ③ その他の関連研究課題の主な成果の概要

- ・ 幼若ホルモン作用を示す化学物質を、Two-hybrid 法を用いて *in vitro* で迅速にスクリーニングする手法を確立した。この手法を用いることによって新規の幼若ホルモン作用を持つ化学物質ジオフェノランを同定した。Two-hybrid 法に頼らないレポーターアッセイ系の構築を検討し、コクヌストモドキの幼若ホルモン応答配列を使用することで良好な結果を得ることができた。日長条件操作による幼若ホルモンばく露を必要としないオス誘導系を確立するとともに、ミジンコ類における幼若ホルモン受容体を甲殻類で初めて同定した。
- ・ 野生生物への臭素系難燃剤（ポリ臭化ジフェニルエーテル類（PBDEs）及びヘキサ臭化シクロドデカン類（HBCDs））やポリ塩化ビフェニル類（PCBs）の蓄積状況を把握することを目的として、鳥類（カワウ）、陸棲高等動物（ハクビシン、ホンドタヌキ、アライグマ）及び海棲高等動物（スナメリ）の体内濃度を測定した。その結果、年齢蓄積性や生物濃縮性が認められ、生態リスクが懸念されることや甲状腺ホルモン介在の脳神経系への影響が危惧されることを指摘した。

## 2.2 評価の枠組みの確立及び試験法の開発

### 2.2.1 評価の枠組みの概要

EXTEND2010 では、環境行政の中で化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じて管理していくことを目標として、化学物質の内分泌かく乱作

用の評価手法の確立と評価の実施を加速化することを基本理念としており、ExTEND2005で進めてきた試験法開発等の成果を引き継ぎ、生態影響に対する取組に注力した。

OECD テストガイドラインプログラムなどで試験・評価手法の確立が進んでいるものとして、試験・評価の対象生物種は水生生物（魚類、両生類及び無脊椎動物）とし、内分泌かく乱作用に伴う以下の影響を評価対象とした。

- ・ 生殖に及ぼす影響：エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
- ・ 発達（変態等）に及ぼす影響：甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
- ・ 成長に及ぼす影響：幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用

内分泌かく乱化学物質の環境リスクの評価に向けて、内分泌系に対する作用の有無及び有害な影響の有無や程度の両面についての確認を行うこととし、これらの確認に必要な生態影響試験を含む2段階の試験・評価の体系を構築した。

試験及び評価の対象物質の選定に当たっては、環境リスク評価を行う観点から、化学物質のばく露と作用の双方に着目することとした。我が国の環境中で存在が確認された物質等を試験・評価のための母集団とし、既存知見をもとに内分泌かく乱作用との関連性が考えられる物質を試験及び評価の対象とした。

試験に使用する動物数を減らしつつ、限られた資源の下で効率的に評価を進めるため、既存知見を踏まえて試験項目を絞り込むとともに、試験管内試験（*in vitro* 試験）を先に実施し、その結果等を踏まえて生物試験を優先的に実施すべき物質を抽出することとした。

EXTEND2010における内分泌かく乱作用に関する試験及び評価の基本的な流れを図3に示した。

## 2.2.2 評価対象物質選定のための母集団の設定

ExTEND2005の考え方を引き継ぎ、我が国の環境中において存在が確認された物質を、試験・評価の実施のための母集団とすることとした。当初より対象としていた化学物質環境実態調査に加え、平成23年度より公共用水域水質測定及び要調査項目存在状況調査、平成25年度より農薬残留対策総合調査等の環境調査により検出された物質を母集団に加えた。さらに、平成27年度からは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質のPRTRデータも参照した。このほか、過去に環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する動物実験を実施した物質も母集団に加えた。

## 2.2.3 既存知見の信頼性評価による対象物質の絞り込み

キーワードを設定して文献検索を行い、当該物質を対象とした動物試験、試験管内試験

及び疫学調査に関する文献、報告等を入手した。得られた知見の信頼性評価においては、内分泌かく乱化学物質を「内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質」とする見解を前提とした。「報告結果 (Results) を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」及び「内分泌かく乱作用との関連の有無」に基づき、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価を行い、「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」とするか否かについてとりまとめた。

#### 2.2.4 2段階の試験・評価の枠組みの構築

##### (1) 2段階の枠組みの基本的な考え方

内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価の実施のため、「内分泌かく乱物質の試験・評価のための OECD Conceptual Framework」及び米国の内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム (EDSP) の双方を参考としながら、以下に示す2段階の試験・評価の枠組みを構築した。

##### ① 第1段階

- ・ 化学物質の内分泌系に対する作用の有無を確認するため、試験管内試験と、比較的簡易かつ短期間で実施可能な生物試験により、第1段階試験群を構成した。
- ・ 信頼性評価において、「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」とされた物質を、試験対象の候補とした。
- ・ 既存の知見及び第1段階試験群の結果より、第1段階評価を実施することとした。

##### ② 第2段階

- ・ 内分泌かく乱作用による有害性を確認するため、長期間のばく露による生物試験により、第2段階試験群を構成した。
- ・ 第1段階評価において「内分泌系に対する作用がある」と認められた物質を、第2段階試験群を実施する候補とすることとした。

##### (2) 試験法の選定

本枠組みでは、OECDにおいてテストガイドライン化された試験法を優先して採用することとし、未確立の試験法についてはEXTEND2010の下で開発を進めた。本枠組みの下で一貫した評価を実施するため、同一の生物種を用いて試験を実施することとし、生物試験と基本的には同じ生物種の受容体を試験管内試験で用いることとした（試験動物は、魚類（メダカ）、無脊椎動物類（オオミジンコ(*Daphnia magna*))及び両生類（アフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)又はニシツメガエル（ネッタイツメガエル:*Silurana*

*tropicalis*)) )。

第1段階における試験管内試験としては、受容体結合のみならずその後の転写活性化が確認できるレポータージーン試験を採用した。第1段階における生物試験としては、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用等の検出のため、メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229) を用いることとした (メダカを用いた魚類 21 日間スクリーニング試験 (OECD TG230) に関する既存知見が得られた場合は、参照することとする)。

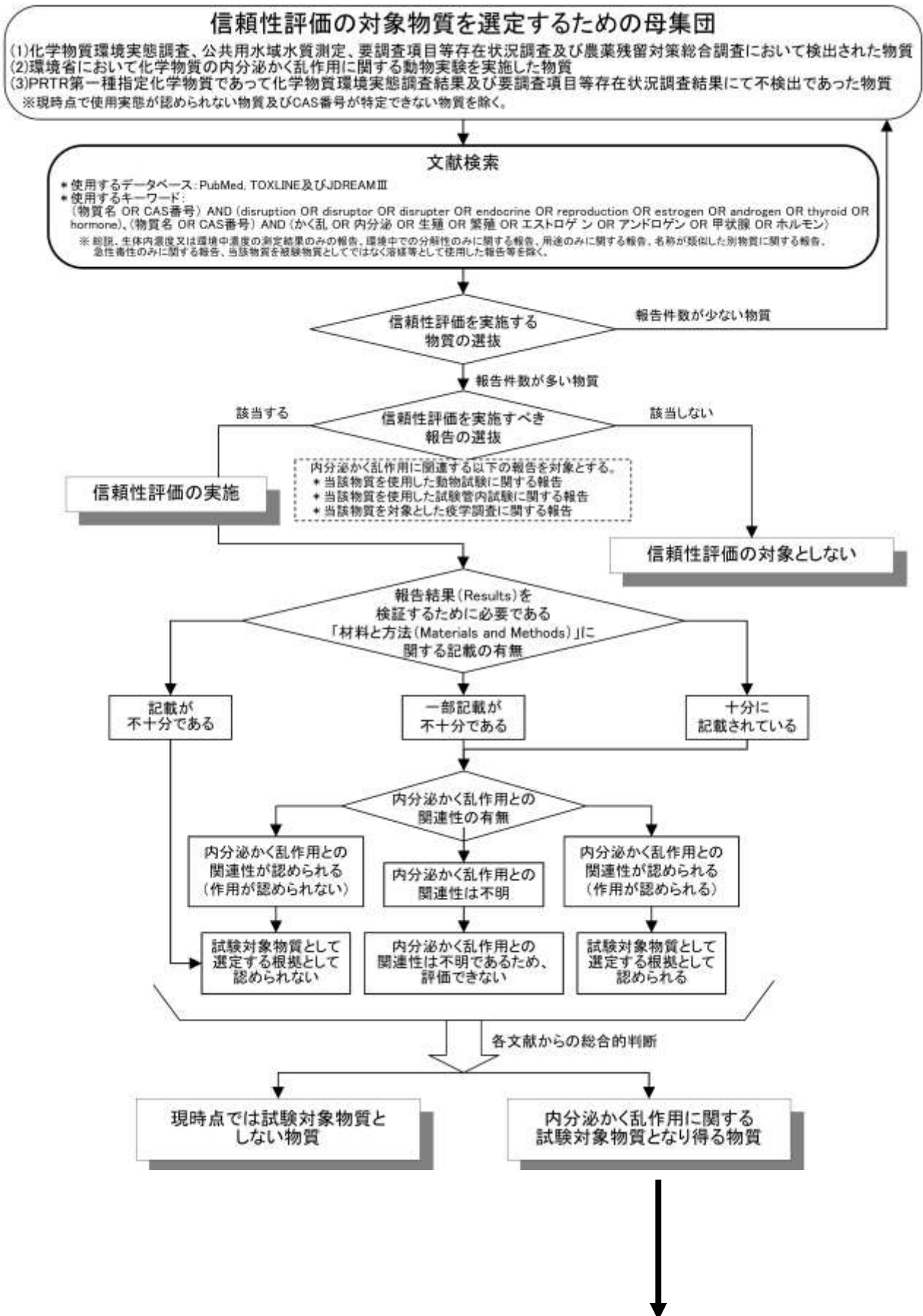
### (3) 試験及び評価の実施手順

第1段階における試験及び評価については、画一的にデータを取得して網羅的な評価を行うのではなく、既存知見を活用しつつ効率的に評価を進めるため、信頼性評価によって得られた既存知見を活用しながら、以下の手順で実施することとした。

- ① 信頼性評価において確認された既存知見を以下の観点から整理し、第1段階評価を実施するに当たり、必要な情報がどの程度すでに得られているかを確認する。
  - ・ 内分泌かく乱作用の可能性が疑われている内分泌系の項目は何か
  - ・ 第1段階で採用する試験管内試験に相当する情報はるか
  - ・ 第1段階で採用する生物試験に相当する情報はるか
- ② 上記の既存知見の整理結果に基づき、次のように試験を行う。
  - (i) 評価すべき内分泌系の項目を選定
  - (ii) 選定された項目について、十分な試験管内試験の情報が得られていない物質については、試験管内試験を実施
  - (iii) 選定された項目について、十分な生物試験の情報が得られていない物質については、既存の知見、試験管内試験の結果、環境中での検出状況等の情報を勘案し、優先順位が高いと考えられる物質から生物試験を実施
- ③ 必要な試験管内試験及び生物試験の情報が得られた物質について、第1段階評価を実施する。

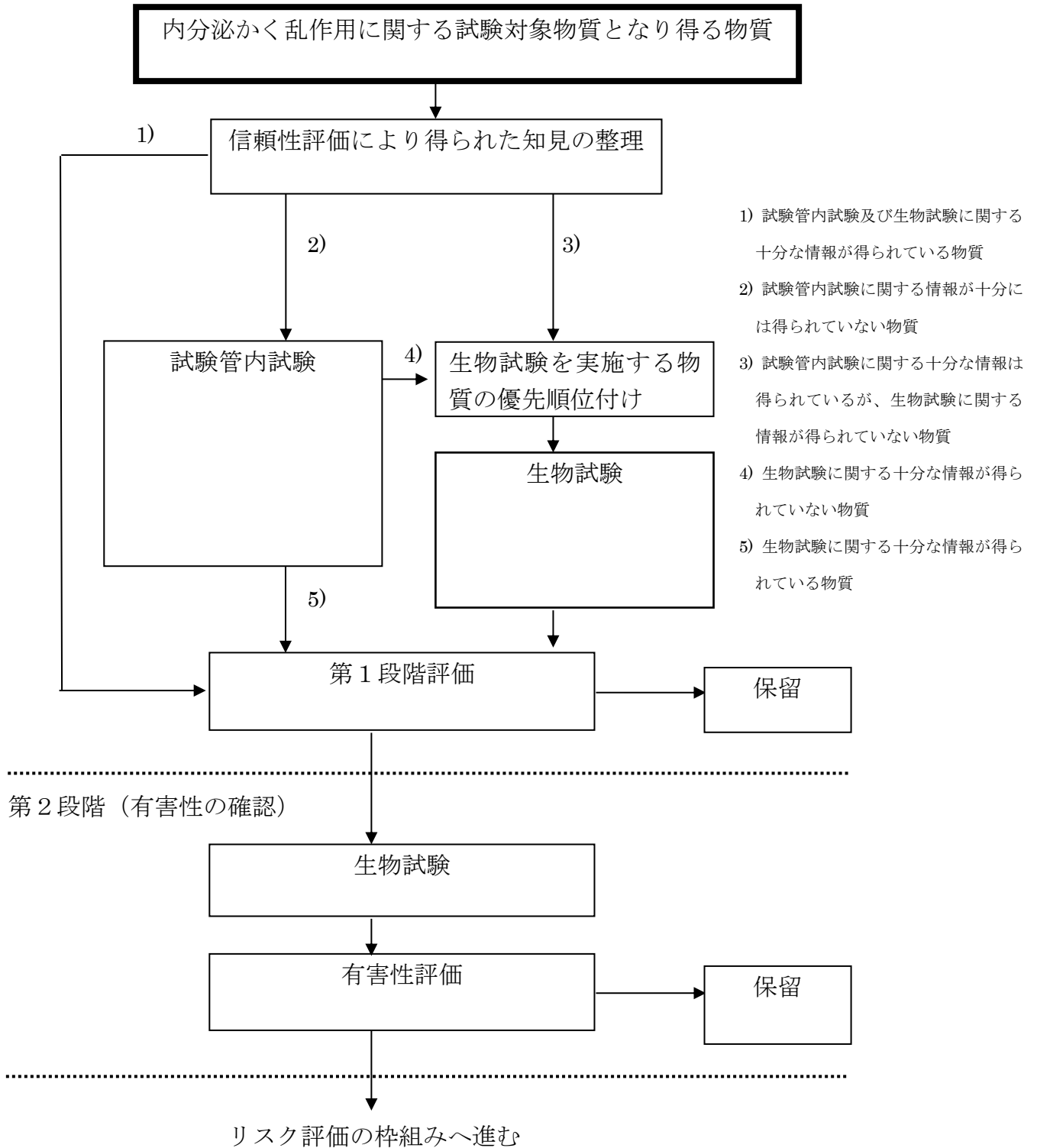
第2段階における試験及び評価の実施手順については、活用すべき試験法の開発の状況、第1段階の試験・評価における知見の集積の状況等を踏まえて、具体的に検討することとした。

図3 EXTEND2010における内分泌かく乱作用に関する試験及び評価の基本的な流れ





第1段階（内分泌系に対する作用の有無を確認）



## 2.2.5 試験法の開発

### (1) 魚類の試験法開発

#### ① 魚類短期繁殖試験 (OECD TG229)

本試験は、ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)を試験生物として用いる化学物質のエストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及びアロマターゼ阻害作用に加えて、視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響、化学物質の内分泌かく乱作用による繁殖行動、卵質や精子形成への影響等を検出する試験として開発された。ExTEND2005 では魚類 21 日間スクリーニング試験 (OECD TG230) の開発に貢献したが、繁殖に対する影響も検出しうることから、EXTEND2010 では第 1 段階において基本的には OECD TG229 を実施することとし、メダカを用いる場合の試験条件の検討を行った。OECD では、平成 24 年に我が国の提案に基づきメダカの試験条件を盛り込む形で、OECD TG229 の改定が行われた。

#### ② メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (仮称・開発中)

魚類短期繁殖試験では抗アンドロゲン様作用の検出が困難であるため、EXTEND2010 の第 1 段階において同作用を検出するための試験法の開発を行った。本試験は、オスの二次性徴として形成される臀びれの乳頭状突起を主要なエンドポイントとして、試験物質のメダカに対する抗アンドロゲン様作用の有無等を調べるものである。試験法に関わる課題を整理し、供試生物数、試験期間、供試するメダカの週齢等、試験法の標準化に向けた検討を進め、平成 27 年には OECD に対し新規プロジェクトとして提案した。

#### ③ メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (OECD TG240)

本試験は、化学物質の母体から卵への移行等に伴う次世代あるいは次世代から次々世代への影響を調べることを目的として、メダカを親世代 (F0) から孫世代 (F2) のふ化まで複数の世代を通して化学物質にばく露し、各ステージ (発育段階) において、生存、成長、発達及び繁殖に対する有害性を調べることにより、内分泌かく乱作用 (エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、アロマターゼ阻害作用及び視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響等) を含む化学物質の魚類に対する影響 (潜在的な個体群レベルの影響) を評価するものである。

OECD では、「メダカライフサイクル試験／多世代試験」の検討として位置付けられ、EXTEND2010 の第 2 段階生物試験として用いることを想定して米国との協力の下で開発を進めた。平成 26 年に日米共同でメダカ拡張 1 世代繁殖試験 (Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT)) のドラフトを OECD に提出した。こ

れは平成 27 年に採択され、テストガイドライン 240 (OECD TG 240) として公開された。これにより、メダカを用いたエストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及びアンドロゲン様作用を検出するための第 1 段階及び第 2 段階の試験法が揃ったことになる。

## (2) 両生類の試験法開発

### ○ 幼生期両生類成長発達試験 (OECD TG 241)

本試験は、アフリカツメガエルを主たる試験生物として、両生類の変態（視床下部－下垂体－甲状腺軸）、生殖及び成長等への影響を評価する試験であり、EXTEND2010 では、甲状腺ホルモン作用によって生ずる有害な影響を確認するための第 2 段階試験として位置付けている。日米二国間で当初は両生類のライフサイクル試験の確立を目指した開発を進め、平成 26 年には日米共同で幼生期両生類成長発達試験 (Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA)) のドラフトを OECD に提出した。これは平成 27 年に採択され、テストガイドライン 241 (OECD TG 241) として公開された。

## (3) 無脊椎動物の試験法開発

### ① ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験 (開発中)

本試験は、オオミジンコの抱卵個体を試験生物として、幼若ホルモン様作用の有無を検出する試験であり、第 1 段階の生物試験として確立することを目指している。試験法の妥当性及び有効性等を検証するとともに、試験法の標準化に向けた検討を行った。平成 27 年には、OECD に対し新規プロジェクトとして提案した。

### ② ミジンコ脱皮ホルモン (スクリーニング) 試験 (開発中)

本試験も同様に第 1 段階の生物試験として確立することを目指すものであり、基本的な試験デザイン (試験期間、試験生物、エンドポイントなど) の検討を始めた段階である。ミジンコは昆虫同様に脱皮を繰り返して成長することから、一定期間における脱皮回数をエンドポイントとして、化学物質の脱皮ホルモン様作用を検出する方法を検討した。

### ③ ミジンコ多世代試験 (開発中)

本試験は、化学物質の影響を母体中 (親ミジンコの体内) で受けた次世代のミジンコの産仔能力をエンドポイントとして、物質が個体群へ与える影響を検出する試験である。本試験法の妥当性及び有効性、多世代影響の判定方法に関する検討等を行った。

図4. 1 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み  
生殖に及ぼす影響

(エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、等)

第1段階 (内分泌系に対する作用の有無を確認)

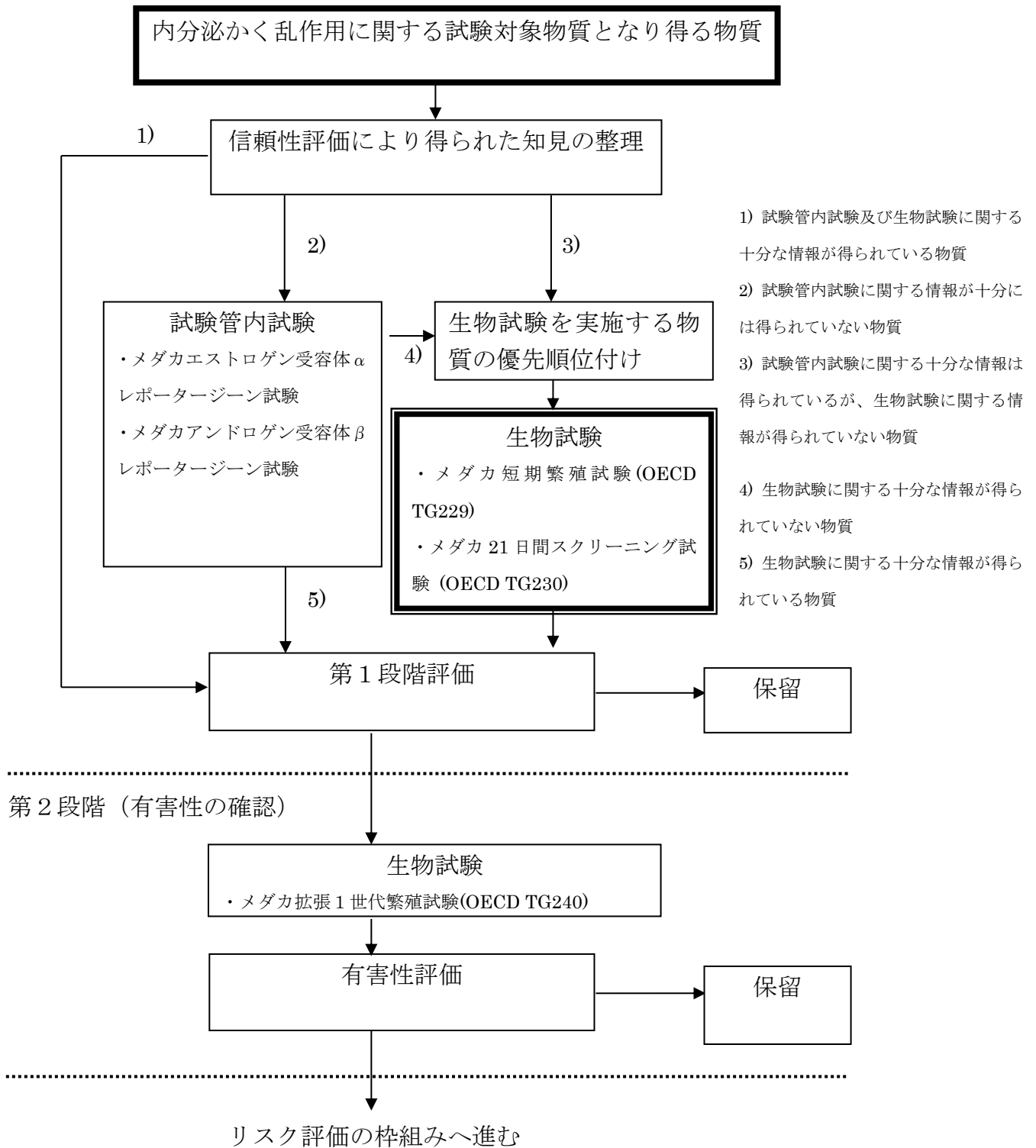


図4. 2 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み  
 生殖に及ぼす影響  
 (抗アンドロゲン様作用、等)

第1段階 (内分泌系に対する作用の有無を確認)

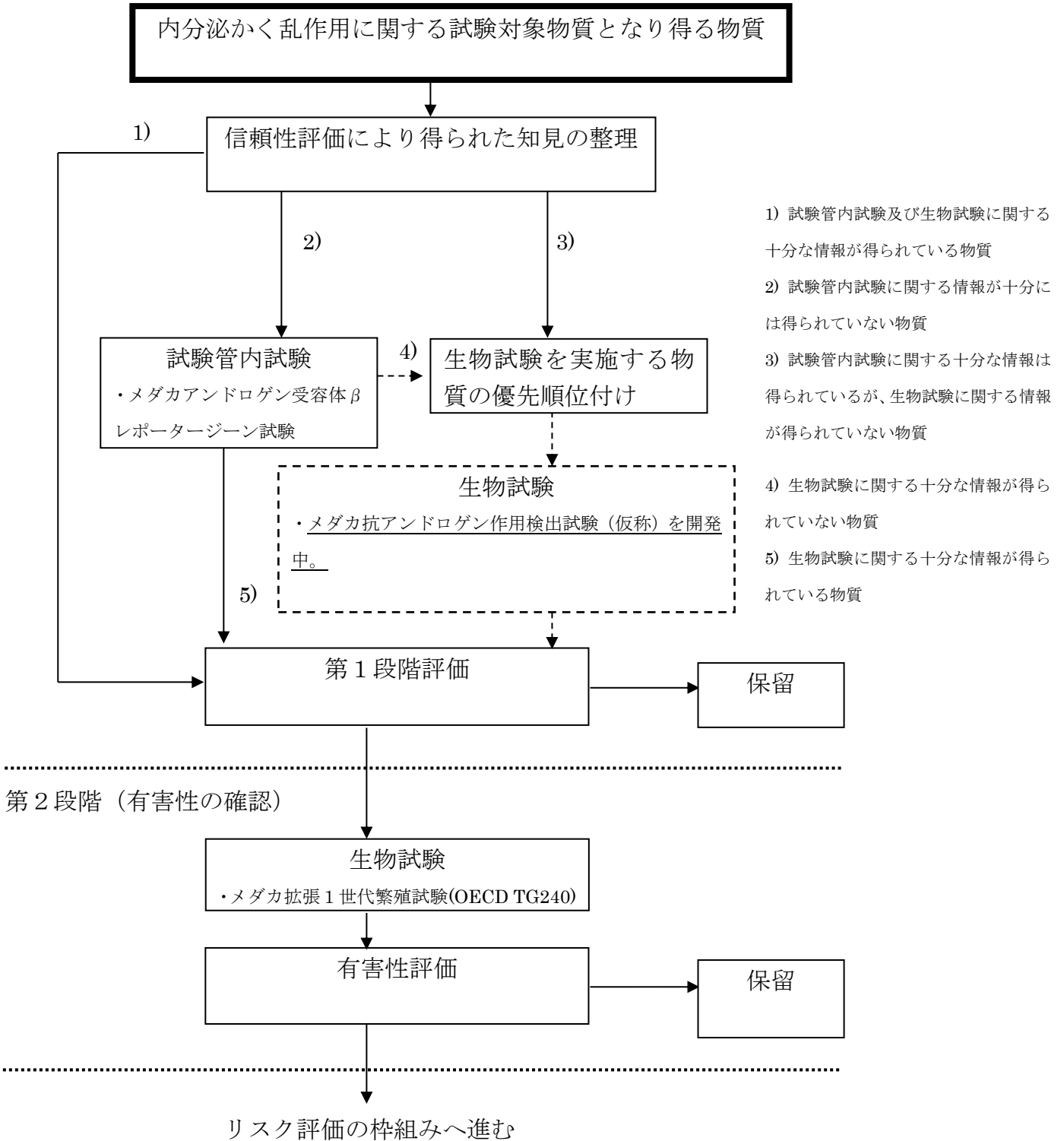


図 4. 3 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み  
甲状腺に及ぼす影響

(甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、等)

第 1 段階 (内分泌系に対する作用の有無を確認)

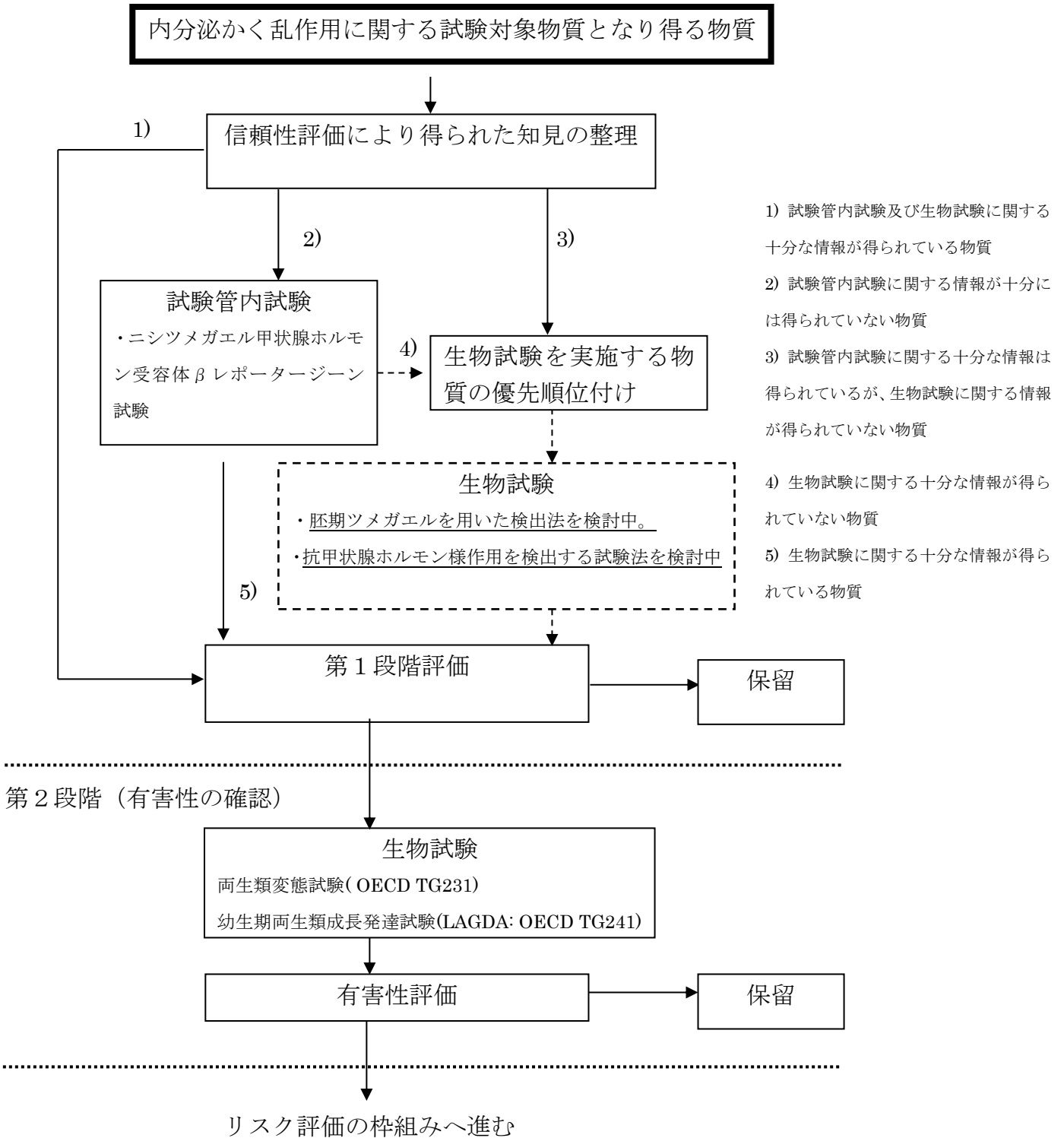


図 4. 4 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み  
成長に及ぼす影響

(幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、等)

第 1 段階 (内分泌系に対する作用の有無を確認)

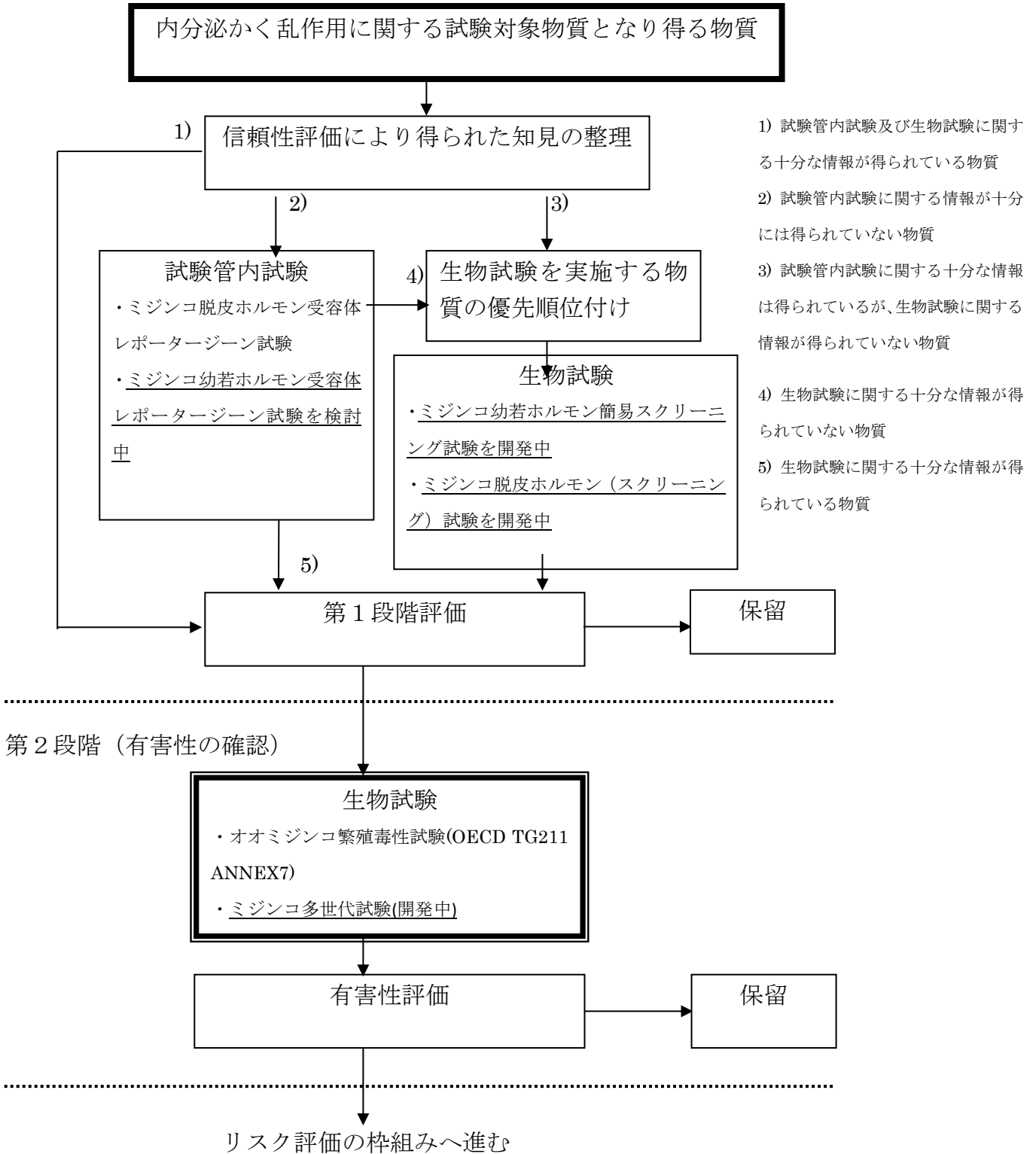


表 1 EXTEND2010 における試験法開発の進捗状況

区分	第 1 段階試験管内試験 (スクリーニング試験)	第 1 段階生物試験 (スクリーニング試験)	第 2 段階生物試験 (確定試験)
エストロゲン様作用 抗エストロゲン様作用	◎メダカエストロゲン受容体 αレポーター遺伝子試験	◎メダカ短期繁殖試験 (OECD TG229) ◎21 日間魚類スクリーニング試験 (OECD TG230)	◎メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT, OECD TG240)
アンドロゲン様作用	◎メダカアンドロゲン受容体 βレポーター遺伝子試験	◎メダカ短期繁殖試験 (OECD TG229) ◎21 日間魚類スクリーニング試験 (OECD TG230)	◎メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT, OECD TG240)
抗アンドロゲン様作用	○メダカアンドロゲン受容体 βレポーター遺伝子試験	○メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (仮 称)	◎メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT, OECD TG240)
甲状腺ホルモン様作用 抗甲状腺ホルモン様作用	◎ニシツメガエル甲状腺ホル モン受容体 βレポータージ ン試験	▽胚期ツメガエル甲状腺シグナリング試験 (XETA) (抗甲状腺ホルモン様作用が検出 できないため、別途試験法を検討中)	◎両生類変態試験 (OECD TG231) ◎幼生期両生類成長発達試験 (LAGDA, OECD TG241)
幼若ホルモン様作用 抗幼若ホルモン様作用	△ミジンコ幼若ホルモン受容 体レポーター遺伝子試験	○ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニン グ試験	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211 ANNEX7) △ミジンコ多世代試験
脱皮ホルモン様作用 抗脱皮ホルモン様作用	◎ミジンコ脱皮ホルモン受容 体レポーター遺伝子試験	△ミジンコ脱皮ホルモン (スクリーニング) 試験	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211) △ミジンコ多世代試験

注：◎開発済み、○開発中 (完成間近)、△開発中、▽検討中



## 2.3 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価

EXTEND2010 では、ExTEND2005 に引き続き化学物質環境実態調査等の調査結果を活用し、環境中濃度の実態把握を行った。平成 22 年度より化学物質環境実態調査に対して 20 物質の調査を要望し、これまでに 11 物質の調査結果を得た。そのうち 7 物質（4-*t*オクチルフェノール、酢酸クロルマジノン、4-（ジメチルベンジル）フェノール、4-ノニルフェノール（分岐型）、ビスフェノール A、プロピルパラベン、ベンゾフェノン）が水質調査において検出された。

## 2.4 作用・影響評価の実施

### （1）信頼性評価の実施状況について

EXTEND2010 では、「5年間で 100 物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」という目標を設定していたが、これまでに 132 物質を信頼性評価の対象物質として選定し、この目標を超過達成した。そのうち、122 物質については信頼性評価を完了させ、うち 85 物質について「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」とし、37 物質について「現時点では試験対象物質としない物質」とした。

### （2）第 1 段階生物試験の実施状況について

これまでに、「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」とした 85 物質のうち、49 物質について第 1 段階試験管内試験を 134 試験実施した。その結果として、19 物質について陽性の結果が、30 物質について陰性の結果が得られた。なお、85 物質のうち、19 物質は、第 1 段階試験管内試験では確認できないメカニズムが想定された物質であり、その取り扱いについては継続して検討を行うこととした。

第 1 段階試験管内試験の結果、陽性反応を示した 19 物質のうち、12 物質について第 1 段階生物試験としてメダカを用いた魚類短期繁殖試験（OECD TG229）を実施した。その結果として、5 物質（エストロン、4-*t*オクチルフェノール、4-ノニルフェノール（分岐型）、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、4-*t*ペンチルフェノール）について、雄肝臓中のビテロゲニン濃度の上昇が認められ、エストロゲン様作用を有すると想定された。9 物質（エストロン、シアナジン、ダイアジノン、1-ナフトール、4-ノニルフェノール（分岐型）、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、フェニトイン、4-*t*ペンチルフェノール、りん酸トリフェニル）については、メダカの産卵数の減少が認められた。1 物質（ビスフェノール A）については、雄肝臓中のビテロゲニン濃度の上昇が認められたものの、死亡率が高いことから明確な結論は得られなかった。

## 2.5 リスク評価及びリスク管理

影響評価の進捗に注力し、試験法開発は大きく進展したが、化学物質の内分泌かく乱作用を含むリスク評価を行うには至らず、それを受けたリスク管理の対象とされる化学物質は特定されていない。

## 2.6 情報提供等の推進

### (1) ウェブページによる情報提供

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討内容については、以下のウェブページにおいて公開した。

[http://www.env.go.jp/chemi/risk\\_assessment.html](http://www.env.go.jp/chemi/risk_assessment.html)

英語版：<http://www.env.go.jp/en/chemi/index.html>

### (2) 公開セミナーの開催

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー」は、これまでに実施してきた化学物質の内分泌かく乱作用に関する調査研究の成果等について、専門家や一般の方々へ広く情報提供することを目的として、平成 22 年度より開催してきた。開催報告及び講演資料については、ウェブページ（下記 URL 参照）で公開した。

<http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2010/seminar.html>

## 2.7 国際協力の推進

### (1) 経済協力開発機構（OECD）

ExTEND2005 に続き、OECD テストガイドラインプログラムにおいて、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法の開発を国際協力の下で進めた。魚類短期繁殖試験（OECD TG229）については、メダカの試験条件を記述するよう OECD に改定を提案し、採択された。米国と共同で提案したメダカ拡張一世代繁殖試験（MEOGRT）及び幼生期両生類成長発達試験（LAGDA）は、それぞれテストガイドライン 240（OECD TG 240）及び 241（OECD TG 241）として採択された。フランスが提案した胚期ツメガエル甲状腺シグナリングアッセイ（XETA）については、国際的なリングテストに参加した。平成 27 年には、EXTEND2010 の下で開発してきたメダカ抗アンドロゲン作用検出試験（仮称）及びミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験（仮称）を、OECD に対し新規プロジェクトとして提案した。

### (2) 化学物質の内分泌かく乱作用に関する日英共同研究

EXTEND2010 の下では、ExTEND2005 に引き続き、平成 22 年度に 5 年間の延長が合

意された第3期共同研究事業が実施された。本事業は4つのコアプロジェクトにより構成され、年1回の共同研究ワークショップ等を通じて日英の研究者による密接な連携の下で研究が進められ、試験法開発、作用・影響評価等にとって有用な成果が得られた。平成27年には第4期共同研究の実施について日英間の合意文書に署名し、研究を実施している。

### (3) 化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力

EXTEND2010の下では、ExTEND2005に引き続き、主に魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖影響を評価する試験について、試験法や試験条件等の技術的課題について検討を行い、さらに日米共同で研究や検証試験等を実施することにより、試験法のOECDでのテストガイドライン化に向けた取組を進めた。併せて、日米それぞれの評価事業に関する情報交換を行った。

## 2.8 まとめ

EXTEND2010では、評価手法の確立と評価の実施を加速化することをねらいとして、「②試験法の開発及び評価の枠組みの確立」及び「④作用・影響評価の実施」を重点的に進めた。

「評価の枠組みの確立」については、限られた資源の中で効率よく試験・評価を進める観点から、ExTEND2005において着手した物質選定及び既存知見の信頼性評価の手順をより具体化するとともに、試験管内試験と生物試験の組合せによる2段階の試験・評価の枠組みを構築した。試験管内試験と短期生物試験により構成されスクリーニングを目的とする第1段階、長期生物試験を通じて悪影響の検出を目的とする第2段階という考え方は、後述する米国のスクリーニングプログラムとも共通するものである。

「試験法の開発」については、ExTEND2005における検討を受け継ぎ、上記枠組みの下で必要となる試験法の開発を進めた。第1段階で用いる魚類短期繁殖試験におけるメダカの試験条件を確立するとともに、第2段階で用いるべきメダカ拡張世代繁殖試験及び幼生期両生類成長発達試験を完成させた。併せて、上記2段階の試験・評価の枠組みにおいて必要となる、魚類、両生類又は無脊椎動物を用いた試験法の開発を進めている。

「作用・影響評価の実施」については、環境中で検出された物質を中心として既存知見の信頼性評価を進め、EXTEND2010策定時の「5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」とする目標を達成した。信頼性評価に基づき選定された「内分泌かく乱作用に係る試験対象となりうる物質」を対象として、第1段階評価のための試験管内試験と短期生物試験を進めた。試験の結果は検討部会による審議の上で、順次公開した。このような試験データの集積を進めつつ、第1段階評価の実施方法を検討した。

これらの実施に当たり、「国際協力の推進」は重要な役割を果たした。第3期日英共同研

究では、試験法開発、作用・影響評価等にとって有用な知見が得られ、平成 27 年度には第 4 期共同研究に着手した。日米二国間協力では、上述のメダカ及び幼生期両生類の試験法を完成させるなど、試験法開発を共同で行った。これらの二国間協力事業は、行政対応の実情に関する情報交換にも有益であった。OECD については、日米で開発した 2 試験法を共同提出し（いずれも新テストガイドラインとして採択）、2 つの短期生物試験を新規提案するなど、積極的に参加してきた。

以上のように、EXTEND2010 において試験評価手法の構築が進み、第 1 段階試験を中心に作用・影響評価が進展した。しかし、試験評価手法の確立に時間を要したことにより、第 1 段階評価の実施及び第 2 段階試験の着手には至らなかった。結果として「リスク評価及びリスク管理」の段階には到達しなかったが、EXTEND2010 の実施を通じ、これに向けて大幅に歩を進めることができた。

## II 国際的な動向

### 1. 世界保健機関 (WHO)

2002年に、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、世界保健機関、国際労働機関 (ILO) 及び国連環境計画 (UNEP) の連名で、内分泌かく乱物質に関する世界規模の包括的な科学文献レビューの報告書「Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors (内分泌かく乱物質の科学的現状に関する全地球規模での評価)」を公表した。この中で、内分泌かく乱化学物質は「内分泌系の機能に変化をもたらし、その結果として未処置生物、子孫、(準) 個体群に有害な健康影響をもたらす外因性の物質または混合物」と定義された。

2012年に、世界保健機関は、内分泌かく乱化学物質が子どもの健康に与える影響に関する科学文献レビューの報告書「Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health (内分泌かく乱物質と子どもの健康－内分泌かく乱物質が子どもの健康に及ぼしうる発達初期影響)」を公表した。

2013年に、世界保健機関及び国連環境計画の連名で、2002年の報告書公表後の、主として疫学的研究結果からの指摘等をまとめた科学文献レビューの報告書「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 (内分泌攪乱化学物質の科学の現状 2012年版)」を公表した。

#### \* Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors

[http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/)

日本語訳 (厚生労働省) : 内分泌かく乱物質の科学的現状に関する全地球規模での評価

<http://www.nihs.go.jp/edc/global-doc/index.html>

#### \* Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health

[http://www.who.int/ceh/publications/endocrine\\_disruptors\\_child/en/](http://www.who.int/ceh/publications/endocrine_disruptors_child/en/)

#### \* State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012

<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

日本語訳 (要約) : 内分泌攪乱化学物質の科学の現状 2012年版

[http://www.nihs.go.jp/edc/files/EDCs\\_Summary\\_for\\_DMs\\_Jpn.pdf](http://www.nihs.go.jp/edc/files/EDCs_Summary_for_DMs_Jpn.pdf)

### 2. 経済協力開発機構 (OECD)

経済協力開発機構では、化学物質のテストガイドラインプログラムの一環として、内分

内分泌かく乱物質の試験及び評価（Endocrine Disrupters Testing and Assessment: EDTA）に関する検討を、1996年より進めている。ここでは、加盟国への情報提供と活動間の調整、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための新規試験法の開発と既存の試験法の改定、有害性やリスク評価の手法の調和（*harmonization*）等が目的として挙げられている。

この下で、「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*）」が2002年に提案され（2012年改訂）、内分泌かく乱作用を検出するための各種試験方法が整理されている。

現在も、テストガイドラインプログラムの下で、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための試験法の開発が進められている。また、同プログラムの下に内分泌かく乱物質の試験と評価に関するアドバイザリーグループが設置され、新たな評価手法の検討が行われている。2012年には、以下の報告書が公表された。

\* *Guidance Document on Standardized Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption*

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidancedocumentonstandardisedtestguidelinesforevaluatingchemicalsforendocrinedisruption.htm>

\* *Detailed Review Paper on the State of Science on Novel *In Vitro* and *In Vivo* Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors*

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mmono\(2012\)23&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2012)23&doclanguage=en)

### 3. 国際連合（UN）

2002年の国連環境計画（UNEP）管理理事会において、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（*SAICM*）が必要であることが決議された。これは2006年の国際化学物質管理会議（*ICCM1*）において採択され、包括的方針戦略や世界行動計画が併せてとりまとめられた。2012年に開催された第3回会議（*ICCM3*）では、「内分泌かく乱物質」が*SAICM*における新規政策課題（*Emerging Policy Issues*）に追加され、協力して取り組むべき優先事項として位置付けられた。

\* *SAICM Emerging Policy Issues and Other Issues of Concern*

[http://www.saicm.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=452&Itemid=685](http://www.saicm.org/index.php?option=com_content&view=article&id=452&Itemid=685)

## 4. 欧州

### 4.1 欧州委員会 (EC)

欧州委員会は、1996年から内分泌かく乱物質に対する取組を開始しており、1999年には内分泌かく乱物質に関する戦略を採択した (COM1999/706)。

これを受け、欧州連合 (EU) における植物保護製品、殺生物製品、REACH (欧州連合における化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則) 関連化学物質、化粧品等に関する規制の中で、それぞれ内分泌かく乱物質が規定されている。しかし、この物質を同定するための規制横断的なクライテリア (判断基準) の設定に時間を要している。

2014年6月に、植物保護製品規則 (PPPR) (EC)1107/2009 及び殺生物製品規則 (BPR) (EU)528/2012 の施行において内分泌かく乱化学物質を同定するためのクライテリアの策定に向けたロードマップが公表された。ここでは複数の政策オプションが設定されており、いずれを選択するかを判断するためにインパクトアセスメントを実施することとされた。人の健康、環境、農業、社会経済及び貿易に対する影響が分析対象とされ、現在分析作業が進められている。

\* European Commission

[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm)

### 4.2 欧州環境庁 (EEA)

欧州環境庁は、2012年に内分泌かく乱物質に関する科学文献レビューの報告書「The impact of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments The Weybridge+15(1996-2011) report (内分泌かく乱物質が野生生物、人及び環境に与える影響 ウェイブリッジ会議から15年が経過して)」を公表した。

\* The impact of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments The Weybridge+15(1996-2011) report

<http://www.eea.europa.eu/publications/the-impacts-of-endocrine-disrupters>

## 5. 米国

米国環境保護庁 (USEPA) では、内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム (EDSP) を進めている。これは1999年に策定されたものであり、食品品質保護法 (Food Quality Protection Act) 及び飲料水安全法 (Safe Drinking Water Act) により、人の健康に有害な影響を及ぼすようなエストロゲン作用をもつ農薬及び飲料水中汚染化学物質をスクリーニングすることを目的としている。

### (1) 試験法の開発と妥当性の検証

内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムでは、Tier 1 スクリーニングと Tier 2 テストの 2 段階の試験体系を採用した。

Tier 1 スクリーニングは、生物の内分泌系に対する化学物質の作用の検出を目的とした試験であり、5 種類の試験管内試験（ラットエストロゲン受容体結合試験、ヒト HeLa 細胞エストロゲン受容体転写活性化試験、ラットアンドロゲン受容体結合試験、ヒトステロイド産生試験及びヒトアロマターゼ試験）及び 6 種類の動物試験（ラット子宮肥大試験、ラットハーシュバーガー試験、ラット雌思春期試験（Pubertal female）、ラット雄思春期試験（Pubertal male）、両生類変態試験及び魚類短期繁殖試験）より構成される。試験法の妥当性の検証が行われ、2009 年 10 月までに事業者が提出する試験法が公表された。

Tier 2 テストは、化学物質の生物に対する有害な影響を確認するための試験である。

### (2) Tier 1 スクリーニングの実施

Tier 1 スクリーニングの対象物質としては、ヒトのばく露情報の有無を踏まえ、第 1 次リストとして、農薬活性成分（PAIs）及び高生産量化学物質（HPVs）の計 67 物質が選定された（その後、自主的な農薬登録の取り下げ等により、対象物質は 52 物質となった）。2014 年には、第 2 次リストとして、農薬及び飲料水において検出されている 109 物質が選定された。

Tier 1 スクリーニングについては、2009 年 10 月から 2010 年 2 月にかけて、Tier 1 スクリーニング第 1 次リスト収載物質の登録者、製造者及び輸入業者に対して実施命令が出された。提出された試験データと既存情報（未公開情報を含む）をもとに、証拠の重み付け（weight-of-evidence）を考慮して、Tier 1 スクリーニング評価が行われた。

2015 年 6 月に USEPA より EDSP における 52 物質の Tier 1 スクリーニング評価結果が公表された。Tier 2 テストの候補として 18 物質が選定され、併せて各物質に対し実施すべき試験項目が示された。

\* United States Environmental Protection Agency

<https://www.epa.gov/endocrine-disruption>



### Ⅲ 今後の方向性

#### 1. 基本的な考え方

##### (1) 新たなプログラムの位置付けとねらい

化学物質の内分泌かく乱作用については、これまで様々な調査研究や試験法開発などが進められてきており、環境省でも SPEED'98、ExTEND2005 及び EXTEND2010 の中で様々な取組を行ってきた。その結果、化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための枠組みを確立し、また、これまでの取組を通じて我が国が開発してきた複数の試験法について OECD でテストガイドライン化される等、着実に成果を上げている。しかし、未だにその影響が十分に解明されていないことに加え、SAICM（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ）の Emerging Policy Issues（新規政策課題）に位置づけられたこと（2012年）を踏まえると、環境省として引き続き対応を進めていく必要がある。

今般、EXTEND2010 で行われてきた調査・研究の実績をレビューした結果、基本的な考え方については根本的な見直しは必要ないものの、整理を行うことが望ましい点があると考えられる。

このため、EXTEND2010 の枠組みを整理統合し所要の改善を加えた上で、向こう 5 年間程度を見据えた新たなプログラムを構築し、内分泌かく乱作用に関する検討を着実に進めていくこととし、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し必要に応じ管理していくことを目標として、新たなプログラムを EXTEND (Extended Tasks on Endocrine Disruption) 2016 と名付ける。

環境省としては、関係省庁における役割分担を踏まえて引き続き生態系への影響について優先的に取り組み物質の評価を着実に進めるとともに、海外の動向を踏まえつつリスク管理に向けた議論を深めていくこととする。また、環境中の化学物質が人の健康に及ぼすリスクについても情報収集を行い、子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)等、国内で行われている様々な取組との連携を視野に入れる。

また、OECD 等を通じた試験法の確立への協力、二国間協力等を通じた知見・情報の収集、我が国における取組の情報発信等の国際協力を進めるとともに、諸外国の動向や OECD 等の国際的な検討の動向に常に留意し、それらの成果を最大限活用する。

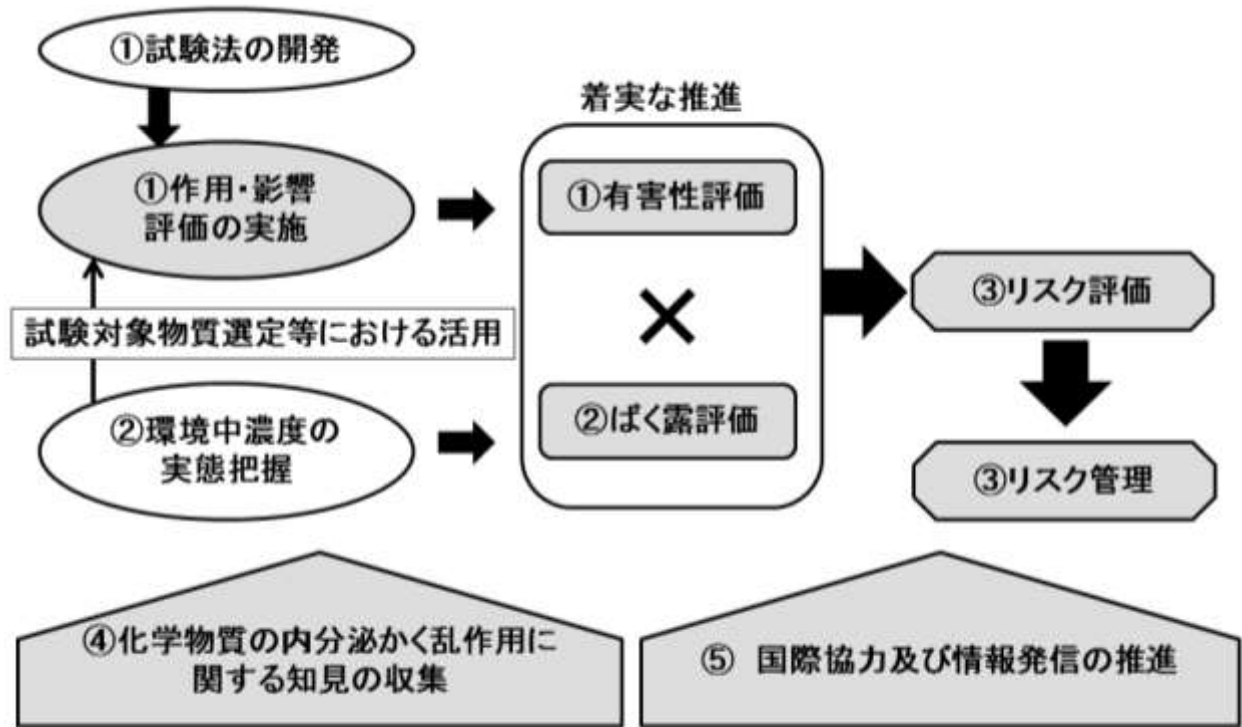
##### (2) 本プログラムの構成

EXTEND2010 における取組の成果と課題を踏まえ、EXTEND2016（以下「本プログラム」という）は以下の構成で進める。（図 5）

- ① 作用・影響の評価及び試験法の開発
- ② 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価

- ③ リスク評価及びリスク管理
- ④ 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集
- ⑤ 国際協力及び情報発信の推進

図5 EXTEND2016における取組の概念図



## 2. 具体的方針

### 2.1 作用・影響評価及び試験法の開発について

EXTEND2010 では、化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための枠組みを定め、それに基づき、候補物質の選定、既存知見の信頼性評価、試験管内試験及び生物試験を実施し、物質の評価を行ってきた。この枠組みの基本的な考え方は変更する必要がないと考えられるため、原則として、現状の取組を着実に進めていく。

試験法について我が国は、魚類、両生類及び甲殻類における内分泌かく乱作用を評価するための手法の開発を進め、OECD において多くの試験が採択された。このように、我が国は内分泌かく乱作用に関する試験法の開発をリードしてきたことから、引き続き重要な役割が求められている。そこで、本プログラムが対象としている内分泌かく乱作用に係る影響を評価するための試験について、引き続き注力して開発を行う。

以上より、作用・影響評価と試験法の開発については、本プログラムにおいても基本的に EXTEND2010 における方針を継続することが妥当と考えられる。しかし、より効率的に物質の作用・影響評価を行うため、候補物質の選定については改善を検討する必要性が生じている。このような状況を踏まえ、EXTEND2010 では、それぞれ別々の柱として位置付けられていた「作用・影響評価の実施」と「試験法の開発及び評価の枠組みの確立」を「作用・影響評価及び試験法の開発」として統合し、物質の評価を着実に進めるとともに、課題に対してより柔軟な対応ができるようにすることとする。

#### (1) 検討対象物質の選定

EXTEND2010 では、「すべての化学物質の中から、化学物質の規制の対象となっている物質、国内での使用実態がある物質又は国際機関等の公的機関が公表した報告書等において内分泌系への影響、内分泌系を介した影響等が懸念された物質等」について、化学物質環境実態調査の結果等を活用して検討対象物質を絞り込み、物質の評価を進めてきた（ただし、成果を環境行政において活用することが目的であるため、既に製造・輸入が禁止されている物質は除く）。その結果、当初の「5年間で 100 物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」という目標を超え、132 物質を検討対象物質として選定している。

現時点では、内分泌かく乱作用を有する可能性を簡便に推測し、検討対象物質の選定に活用するための手段が確立していないため、当面の間、現状の選定手法を継続することが適当と考えられるが、今後より効率的に物質の評価を行っていくためには、内分泌かく乱作用が疑われる物質を優先的に選定するための手法を検討することが重要である。そのため、例えば、国内外で研究が行われているコンピュータを用いた物質選定の手法といった、新たな物質選定の手法について知見を収集していく。

また、諸外国、国際機関等の動向を常にフォローし、それらの知見を最大限活用するこ

とも重要である。例えば、米国の内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画、欧州 REACH 等、諸外国において検討されている物質については、その評価の考え方も十分確認しながら国内において候補物質とするべきかどうか検討を進める。

### (2) 文献情報に基づく影響評価（信頼性評価）

EXTEND2010 では、検討対象物質について、その時点での最新の検索によって抽出された文献情報によって内分泌かく乱作用に関連する影響の評価を行い、試験を行う対象物質の絞り込みを行ってきた。この方針については継続することが妥当と考えられることから、引き続き効率的に文献収集とその信頼性評価を行う。

### (3) 試験の実施と作用・影響評価

内分泌かく乱作用を有することが示唆される文献情報が得られた物質について、評価の枠組みに基づき作用・影響評価に向けた試験を実施する。試験を実施する物質の優先付けにあたっては、試験法の開発状況、環境中の存在状況等を考慮して、効率よく実施できるよう留意する。

内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価を行う際は、これらの試験結果に加え、文献等で得られた既存知見、米国の内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画や欧州 REACH 等での評価結果や議論等を踏まえて総合的に行う。

なお、文献情報や諸外国との情報共有により我が国で採用されている試験と同等の試験によるデータが得られた場合等は、そのデータ等を基に内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価を行う。

### (4) 試験法の開発

環境省では、引き続き環境中の生物に対する影響評価のための試験法を中心に開発を進める。EXTEND2010 において定められた評価の枠組みに基づき、必要な試験法の開発に注力するとともに、必要に応じて試験法の国際的な検証に参加する。

これらの試験法の開発は、OECD 加盟国との協力により効率的かつ効果的に進めるほか、日米及び日英の二国間協力事業を活用して進める。

## 2.2 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価について

化学物質の環境リスクを的確に評価するためには、有害性に関する情報とともに、環境中における濃度の実態を把握することが必要不可欠である。この取組については、EXTEND2010 の方針を継続し、引き続き環境省で実施している化学物質環境実態調査を活用して、化学物質の環境中濃度の実態把握を行うことが妥当である。

なお、ばく露評価を行う際には、水環境保全に向けた取組のための要調査項目をはじめとする他の環境調査の結果も最大限活用する。また、環境調査データのほか、環境に由来する化学物質の人又は環境中の生物に対するばく露経路を踏まえ、必要に応じてばく露評価に必要な関連データを収集し活用する。

## 2.3 リスク評価及びリスク管理について

### (1) リスク評価

EXTEND2010 では、作用・影響を評価するための試験法の開発が長期に及んだため、リスク評価を行った物質はなかった。しかし、平成 27 年 7 月に本プログラムにおいてエストロゲン様作用等を評価するために必要な「メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT)」が OECD でテストガイドライン 240 (OECD TG 240) として採択されたことから、上記 2.2 における作用・影響の評価を経て、リスク評価を着実に進める。

なお、化学物質の環境リスク評価においては、内分泌かく乱作用を単独で取り出して評価することは適当でなく、化学物質の様々な作用の一面又はその他の生体への作用と組み合わせられたものとして評価することが必要である。

環境省では、

- ・ 多数の化学物質の中から環境リスクが高い可能性があるものを効率的に選び出し、リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質を抽出することを目的とする評価
- ・ 法律に基づく基準設定や規制導入を含め、環境行政としてリスク管理の必要性を判断するための詳細なリスク評価

の 2 つのレベルに対応するリスク評価を行っている。EXTEND2010 ではこのようなリスク評価の体系に内分泌かく乱作用に関する評価を追加することを視野に入れてリスク評価を進めることとしており、本プログラムにおいても原則としてこの方針を継続する。なお、下記 (2) における検討の状況を踏まえ、所要の修正が必要となった場合は、適切に検討を行う。

### (2) リスク管理

上記 (1) と同様に、EXTEND2010 ではリスク管理に関する議論は行われなかった。しかし、今後、本プログラムのもとで着実にリスク評価を進めることとしており、化学物質の内分泌かく乱作用に関するリスク管理については諸外国で既に検討が進んでいることから、これらの動向も注視しつつ早期にリスク管理のあり方を検討する必要がある。

## 2.4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集について

化学物質の内分泌かく乱作用については、未解明な課題が多く残っていることから、EXTEND2010において「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」としてテーマを募るとともに、課題を設定して知見を収集してきた。しかし、より広く研究課題を募る観点からこれまでの方式を見直し、環境省の競争的研究資金を活用する（本プログラム策定時に継続中である課題を除く）。その際には、競争的資金を効果的に活用するため、環境省として把握すべき事項を行政ニーズとして適宜発信していく。

一方で、今後、作用・影響評価の実施及びリスク管理の検討を行うに当たっては、国内外の情報を十分に収集することが不可欠となる。また、前述の競争的資金を活用に向けた行政ニーズを発信するためにも、前提となる国内外の情報を収集することが必要である。これらを踏まえ、EXTEND2010において「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」と設定していた名称を「化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集」と改め、本プログラムで活用するための幅広い知見収集を行っていく。

## 2.5 国際協力及び情報発信の推進について

環境省では、化学物質の内分泌かく乱作用に関する国際協力として、OECDにおける試験法のテストガイドライン化をはじめとして、国際機関における議論に随時参加し、貢献してきた。また、日英共同研究、日米二国間協力等の事業も進めており、国際社会とともに検討を進めてきている。国際的な取組を推進することは、単に国際的に化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討が進むだけでなく、我が国における検討の方向性を国際社会と歩調を合わせたものとするのが可能になることから、今後もこのような取組を続けることが重要である。

一方、現在、環境省が発信している最新の取組状況については、日本語に限られている。化学物質の内分泌かく乱作用については未解明な点が多いものの、諸外国でも評価が進みつつある状況を鑑みると、国内に向けて得られた成果を広く発信するだけでなく、我が国における取組の進捗を国外に向けて発信することが効果的である。また、物質の評価を効率的に進めていく視点から、作用・影響を評価するための試験結果を国際社会と共有していく必要が生じている。

このような状況を踏まえ、本プログラムでは、EXTEND2010で「情報提供の推進」「国際協力の推進」とそれぞれ別々に設定されていた項目を統合し所要の改善を加えた上で「国際協力及び情報発信の推進」とすることで、情報の発信により積極的に取り組んでいくこととする。

### (1) OECDにおける検討

化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法、評価手法等については、OECDの内分泌かく乱化学物質の試験・評価（EDTA）プログラムが中心となり、OECD加盟国の協力の下で検討が進められている。環境省としては、今後もその動向を注視するとともに、環境中の生物に対する影響評価のための試験法の検討を中心に積極的に貢献していく。

### (2) 日英共同研究

平成 27 年 4 月に開始した第 4 期の日英共同研究の課題として設定された以下の 4 分野について、英国との共同研究を進める。

- ① 処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究、並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究
- ② 化学物質の内分泌かく乱作用をスクリーニングするシステムを開発するために必要な遺伝組替え魚類の確立及び様々な内分泌の作用に対応する分子メカニズムの解析に関する研究
- ③ 水生生物及びその他の生物の生殖及び発達への影響を把握するための化学物質試験における様々なエンドポイントの評価に関する研究
- ④ 内分泌かく乱物質と疑われる物質が個体群に及ぼす影響のシミュレーション及びそのような物質の英国及び日本における野生生物への環境リスクの解析

### (3) 日米二国間協力

日米二国間協力では、引き続き新たな試験法の開発等について協力して取り組んでいくことに加え、試験データの共有や物質評価の手法に関する新たな知見の情報交換等の取組を行っていく。

### (4) ウェブページによる情報提供

環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関するウェブページを精査し、適切な情報を抽出した上で閲覧や更新が行いやすいように整理する。

また、我が国における化学物質の内分泌かく乱作用に関する対応状況を海外に発信するため、英語によるウェブページを作成し、適切に更新を行う。

### (5) セミナー等の開催

EXTEND2010 では、化学物質の内分泌かく乱作用に関する最新の情報を提供するためのセミナーを開催してきた。このセミナーについては、引き続き必要に応じて開催するが、

他の化学物質関連セミナーとの合同開催等により効率的に運用することを検討する。また、プログラム構成についても検討を行い、専門家に対してだけでなく、一般の方々に対してもわかりやすく情報を発信していく。

### 3. 推進体制

EXTEND2010については、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」を設置するとともに、その下に3つの検討部会（「基盤的研究企画評価検討部会」、「野生生物の生物学的知見検討部会」及び「作用・影響評価検討部会」）を設置し、各年度の事業の進め方及び調査研究の結果の評価等について検討をいただいていた。しかし、本プログラムにおいて、「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」のあり方について見直しを行ったことを踏まえ、これらの体制を見直すこととする。

具体的には、これらの検討部会及び検討会を統合し、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」において、物質の作用・影響評価等に関する実務的な検討を行う。また、その結果を定期的に中央環境審議会環境保健部会に報告し、その意見を踏まえて本事業を進めていく。



## おわりに

本方針は、平成 28 年度から 5 年間程度の期間を念頭に置いて、化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省としての対応の方向性をまとめたものである。先行した EXTEND2010 の基本的理念を踏襲する形をとったが、今後の調査研究の進展や知見の集積により、適宜必要な見直しを行うべき性格のものである。

化学物質の内分泌かく乱作用については、試験法の開発等関連する知見の集積が進み、欧米では検討が加速化することが見込まれる。我が国の環境行政としてとるべき対応を検討するにあたり、諸外国における検討の把握、理解は一層重要となりつつあるが、一方我が国の国際的な貢献として、EXTEND における取組の成果を積極的に発信していくことが重要である。

本プログラムでは、上述の事項を念頭に置きながら、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクの評価を進めるため、評価手法の確立と評価の実施を加速化し、必要な場合には環境リスクの管理体系に組み込んでいくことを念頭に置いて、対応を進めていきたい。

## 付 属 資 料

付属資料1 魚類（メダカ）を用いた試験の結果（平成12年度～平成17年度）

付属資料2 ほ乳類（ラット）を用いた試験の結果（平成12年度～平成18年度）

付属資料3：基盤的研究等の応募状況（平成17年度～平成27年度）

付属資料4：基盤的研究等の実施状況（平成17年祖～平成27年度）

付属資料5：OECDにおいて採択された試験法の概要

付属資料6：要望物質の検出状況（平成22年度～平成27年度）

付属資料7：信頼性評価及び試験の実施状況

付属資料8：化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)概要

付属資料9：経済協力開発機構（OECD）の内分泌かく乱化学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10：主な論文（平成22年度～平成27年度）

付属資料11：委員名簿

付属資料1 魚類（メダカ）を用いた試験の結果

（平成12年度～平成17年度）

物質名	試験結果
アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
アミロール	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
アルドリ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化トリフェノルス <sup>g</sup>	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
塩化トリブチルス <sup>g</sup>	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
エンドリン	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった
オクタクロステレン	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4- <i>t</i> -オクチルフェノール	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②雄肝臓中ビテロゲニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④産卵数・受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。
<i>cis</i> -ケルデン	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ケルセン	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
2,4-ジクロロフェノール	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
デイルドリ	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-ニトロトルエン	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
<i>trans</i> -ナナロール	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ニルフェキシ酢酸	メダカエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )レポータージーン試験では、ER $\alpha$ に対する活性は認められたが、EC <sub>50</sub> 値は得られず、メダカエストロゲン受容体(ER $\beta$ )レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験においては、有意な反応は認められなかった。
4-ニルフェノール(分岐型)	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が強く、②雄肝臓中ビテロゲニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④受精率の低下が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが強く推察された。

ノルフェノールジエトキシルート	メダカエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )レポータージーン試験では、ER $\alpha$ に対する活性は認められたが、EC <sub>50</sub> 値は得られず、メダカエストロゲン受容体(ER $\beta$ )レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験においては、有意な反応は認められなかった。
ノルフェノールモノエトキシルート	メダカエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )レポータージーン試験では、ER $\alpha$ に対する活性は認められたが、EC <sub>50</sub> 値は得られず、メダカエストロゲン受容体(ER $\beta$ )レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験においては、有意な反応は認められなかった。
ビスフェノールA	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められ、②雄肝臓中ビテロゲニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④孵化日数の高値(遅延)が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが推察された。
フタル酸ジエチル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジシクロヘキシル	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジ-n-ブチル	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジプロピル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジヘキシル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ジペンチル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
フタル酸ブチルベンジル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
4-t-ブチルフェノール	メダカエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )レポータージーン試験では、ER $\alpha$ に対する活性は認められたが、EC <sub>50</sub> 値は得られず、メダカエストロゲン受容体(ER $\beta$ )レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験においては、有意な反応は認められなかった。
$\beta$ -ヘキサクロシクロヘキサン	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ヘキサクロベンゼン	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ヘプタクロル	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

物質名	試験結果
ペルメトリン	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ベンゾフェノン	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、低濃度(文献情報等により得られた魚類推定ばく露量を考慮した比較的低濃度)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ペンタクロロフェノール	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
マレックス	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
マラチオン	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
<i>p,p'</i> -D D D	頻度は低いものの、精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えるとは考えられず、明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
<i>p,p'</i> -D D E	魚類に対して致死毒性が認めなかった濃度範囲においては、内分泌かく乱作用を示す指標に有意な変化は認められなかった。
<i>o,p'</i> -D D T	①魚類の女性ホルモン受容体との結合性が弱いながらも認められ、②雄肝臓中ビテロゲニン(卵黄タンパク前駆体)濃度の上昇、③精巣卵の出現、④受精率の低下、⑤孵化日数の高値(遅延)が認められ、魚類に対して内分泌かく乱作用を有することが推察された。
<i>p,p'</i> -D D T	明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

付属資料2 ほ乳類（ラット）を用いた試験の結果

（平成12年度～平成18年度）

物質名	試験結果
4- <i>n</i> -ブチルフェノール	文献情報等により得られたヒト推定ばく露量を考慮した用量(2用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
アミトロール	文献情報等により得られたヒト推定ばく露量を考慮した用量(3用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
ヘプタクロル	
ベンゾフェノン	文献情報等により得られたヒト推定ばく露量を考慮した用量(4用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。
アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル	
アルトリン	
塩化トリフェニルスズ	
塩化トリブチルスズ	
エントリン	
オクタクロスチレン	
4- <i>n</i> -オクチルフェノール	
<i>cis</i> -カロテン	
ケルゼン	
2,4-ジクロロフェノール	
テイルトリン	
4-ニトロトルエン	
<i>trans</i> -ナクロル	
4-ニルフェノール(分岐型)	
ビスフェノール A	
フタル酸ジエチル	
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	
フタル酸ジシクロヘキシル	
フタル酸ジプロピル	
フタル酸ジヘキシル	
フタル酸ジベンチル	
フタル酸ブチルベンジル	
$\beta$ -ヘキサクロシクロヘキサン	
ヘキサクロベンゼン	
ベルメトリン	
ヘンタクロロフェノール	
マイレックス	
マラチオン	
<i>p,p'</i> -D D D	
<i>p,p'</i> -D D E	
<i>o,p'</i> -D D T	
<i>p,p'</i> -D D T	
フタル酸ジ- <i>n</i> -ブチル	文献情報等により得られたヒト推定ばく露量を考慮した用量(5用量群で実施)での明らかな内分泌かく乱作用は認められなかった。

付属資料3 基盤的研究等の応募状況（平成17年度～平成27年度）

年度	応募課題数	採択課題数	本研究として継続採用となった課題数
平成17年度	公募を行わなかった	野生：5課題 基盤：13課題	野生：4課題（H18から1課題はその他へ） 基盤：6課題（H18から1課題はその他へ）
平成18年度	24課題	野生：3課題 基盤：3課題	野生：1課題 基盤：5課題 その他：2課題
平成19年度	7課題	野生：1課題 基盤：3課題	野生：0課題 基盤：0課題
平成20年度	7課題	野生：1課題 基盤：4課題 その他：1課題	野生：2課題 基盤：1課題 その他：1課題
平成21年度	6課題	野生：1課題 基盤：3課題	野生：1課題 基盤：0課題
平成22年度	16課題	野生：1課題 基盤：3課題	野生：1課題 基盤：5課題
平成23年度	17課題	野生：2課題 基盤：3課題	野生：1課題 基盤：2課題
平成24年度	公募を行わなかった	—	野生：1課題 基盤：1課題
平成25年度	13課題	野生：0課題 基盤：2課題	野生：0課題 基盤：2課題
平成26年度	公募を行わなかった	—	—
平成27年度	10課題	野生：1課題 基盤：1課題	— —
合計	100課題	野生：15課題 基盤：35課題 その他：1課題	野生：11課題 基盤：22課題 その他：3課題

付属資料4 基盤的研究等の実施状況（平成17年度～平成27年度）

（敬称略）

代表研究者 所属	研究課題名	実施期間 (実施年度数)
野生生物の生物学的知見研究		
門上希和夫 北九州市環境科学研 究所	魚介類におけるダイオキシン類蓄積量の比較	H17(1)
須之部友基 千葉県立中央博物館	雌雄同体性魚類の性の可塑性と社会構造に関する研究	H17～H18(2)
花里孝幸 信州大学	沿岸域を中心とした湖沼生態系かく乱の実態とそのメカニ ズムの解明	H17～H19(3)
濱口哲 新潟大学	野生メダカの性分化異常に関わる基礎的情報の収集と解析	H17～H21(5)
堀口敏宏 国立環境研究所	東京湾における生態系かく乱の実態解明とその要因解析	H18～H20(3)
上田哲行 石川県立大学	<u>アカトンボ減少傾向の把握とその原因究明</u>	H18～H22(5)
白岩善博 筑波大学	シャジクモ類の衰退要因解明に向けた環境負荷化学物質の 影響に関する生理・生態学的研究	H19～H22(4)
三枝誠行 岡山大学	底生甲殻類の成長や成熟に見られる異常のスクリーニング と環境の影響評価に関する研究	H21～H23(3)
宇野誠一 鹿児島大学	海底質中エストロゲン様物質経由のばく露とそのリスク評 価	H22～H23(2)
石塚真由美 北海道大学	野生の歩哨動物 <i>Rattus</i> sp.を用いた環境化学物質による野 生動物のゲノム・ストレスと適応の検証	H23～H26(4)
征矢野清 長崎大学	<u>ボラ・マハゼ・二枚貝を用いた日本沿岸域における底質蓄積 性化学物質の生物影響の解明</u>	H23～H26(4)
化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究		
柏木昭彦 広島大学	両生類の甲状腺ホルモンに対するかく乱作用発現のメカニ ズムに関する研究	H17(1)、H18 以降は両生類 の試験法開発 で実施



代表研究者 所属	研究課題名	実施期間 (実施年度数)
勝義直 自然科学研究機構	魚類精巣卵の誘起機構解析	H17(1)、H18 以 降は日英共同研 究で実施
長江真樹 長崎大学	イトヨによる化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の研究	H17(1)、H18 以 降は日英共同研 究で実施中
木下政人 京都大学	遺伝子導入メダカを用いた内分泌かく乱物質による生殖巣初期 変化の把握と回復能力の検討	H17～H19(3)
青山博昭 残留農薬研究所	ほ乳類を用いた毒性実験の結果に影響を及ぼす実験動物の遺伝 的要因解析	H17～H21(5)
太田茂 広島大学	胎仔期、新生仔期の代謝機能と内分泌かく乱作用発現	H17～H21(5)
鯉淵典之 群馬大学	核内ホルモン受容体による転写調節における環境化学物質の作 用機構	H17～H21(5)
中西剛 大阪大学	胎児期におけるエストロジェンシグナルの gain of function と その性分化の可塑性	H17～H21(5)
長濱嘉孝 自然科学研究機構	メダカの生殖内分泌系に及ぼす化学物質の内分泌かく乱作用の 作用メカニズムに関する研究	H17～H21(5)
岩田久人 愛媛大学	野生生物のリスク評価を目指した核内受容体リガンドの網羅的 解析法の開発	H18～H21(4)
安住薫 北海道大学	<u>海産無脊椎動物ホヤのトキシコジェノミクス基盤研究</u>	H20～H22(3)
早川和一 金沢大学	多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の構造活性相関に基 づく魚鱗の化学物質スクリーニング法に関する研究	H20～H22(3)
大迫誠一郎 東京大学	化学物質誘発性のエピジェネティック修飾による DOHaD モデ ルの検証	H20～H24(4)
古賀実 熊本県立大学	無脊椎動物(アミ類)における生殖・発生異常とその発生メカニズ ム	H21～H24(4)
田中嘉成 国立環境研究所	改良型ミジンコ繁殖毒性試験を用いた新たな数理生態学的解析 手法の検討	H21～H24(4)

鯉淵典之 群馬大学	多動性に関わる内分泌系因子の同定とかく乱物質の影響に関する研究	H22～H24(3)
井上博紀 酪農学園大学	易代謝性化学物質の体内動態と次世代への影響に関する研究	H22～H25(4)
小川園子 筑波大学	内分泌かく乱作用を持つ化学物質の行動影響評価とその脳内作用機序解析に関する基盤研究	H23～H24(2)
柏木昭彦 広島大学	ツメガエル変態アッセイを用いた甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発	H23～H25(3)
仲山慶 愛媛大学	医薬品等糖質コルチコイド様物質による環境汚染レベルの把握と生態影響評価	H23～H25(3)
荒牧弘範 第一薬科大学	第2のエストロゲン受容体 ER $\beta$ を標的とした内分泌かく乱メカニズムの解明	H25～H27(3)
有菌幸司 熊本県立大学	妊馬由来エクイン類の汚染実態解明と生態影響評価	H25～(3)
フィージビリティースタディー		
蔵崎正明 北海道大学	内分泌かく乱物質の生態影響試験法の開発	H17(1)
中井誠 化学物質評価研究機構	メダカアンドロジェン受容体結合性試験の確立	H17(1)
早川和一 金沢大学	燃焼排ガスに含まれる多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の評価	H17～H19(3)
鏑迫典久 国立環境研究所	無脊椎動物幼若ホルモン受容体の探索と作用機構の解明	H18(1)
原俊太郎 昭和大学	アラキドン酸代謝変動への影響からみた環境化学物質の内分泌かく乱作用機構の解析	H18(1)
山室真澄 産業技術総合研究所	農薬がシャジクモ類減少の一因である可能性に関するフィージビリティースタディー	H18(1)
高瀬稔 広島大学	両生類の野外及び室内飼育における精巣卵の消長	H19～H20(2)
徳元俊伸 静岡大学	ステロイド膜受容体を標的とした化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究	H19～H20(2)

原俊太郎 昭和大学	精子に存在するホスホリパーゼ A 2 活性の阻害を介した環境化学物質の新たな内分泌かく乱作用機構に関する研究	H19～H20(2)
有菌幸司 熊本県立大学	メダカの再生産に及ぼす化学物質及びその代謝物の影響とトキシコゲノミクスによる作用機序の解明	H20～H21(2)
由井正敏 岩手県立大学	魚食性猛禽類「ミサゴ」の生態とその食物連鎖に関する基礎的研究	H20～H21(2)
徳元俊伸 静岡大学	構造活性相関に基づくステロイド膜受容体作用物質群の同定	H21(1)
小林亨 静岡県立大学	魚類生殖能を指標とした化学物質の内分泌かく乱作用機構に関する研究	H22(1)
国末達也 愛媛大学	座礁・漂着鯨類における新規 POPs および POPs 代替物質の蓄積特性とリスク評価に関する研究	H27～(1)
宮川信一 自然科学研究機構	魚類の代謝に関わる内分泌かく乱 (metabolic disruption) の <i>in vitro</i> 評価系構築	H27～(1)
その他の関連研究		
井口泰泉 自然科学研究機構	<u>ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析</u>	H17～H27(11)、 H17 は基盤、それ以降はその他として実施
田辺信介 愛媛大学	<u>生物蓄積性内分泌かく乱候補物質によるわが国の野生生物汚染の実態解明</u>	H17～H27(11)、 H17 は野生、それ以降はその他として実施
井口泰泉 自然科学研究機構	トキシコゲノミクスを応用した化学物質の内分泌かく乱作用スクリーニング手法の開発	H20～H23(4)、 H24 以降は日英共同研究で実施中

注：下線を付した課題は、環境省主催の「化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)」において講演された7課題である。

## 付属資料5 OECDにおいて採択された試験法の概要

### 5.1.魚類短期繁殖試験 (OECD TG 229)

メダカ (*Oryzias latipes*) を用いた魚類短期繁殖試験 (Fish Short Term Reproduction Assay: FSTRA) の概要 (試験デザイン) を下図に示した。FSTRA では、性的に成熟し繁殖可能な状態にあるオス及びメスのメダカを3個体ずつ試験水槽に収容し、21日間にわたり試験物質 (化学物質) によるばく露を行う。ばく露期間中にメスが産んだ卵を回収して産卵数及び受精率を調べるとともに、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 (乳頭状突起を発現する尻びれの節板数) を測定する。各エンドポイントの反応 (増加や低下) から、化学物質 (試験物質) のメダカに対するエストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、アロマトラーゼ阻害作用 (ステロイド合成阻害作用) あるいは視床下部—下垂体—生殖腺軸に対する作用 (影響) の有無を評価する。

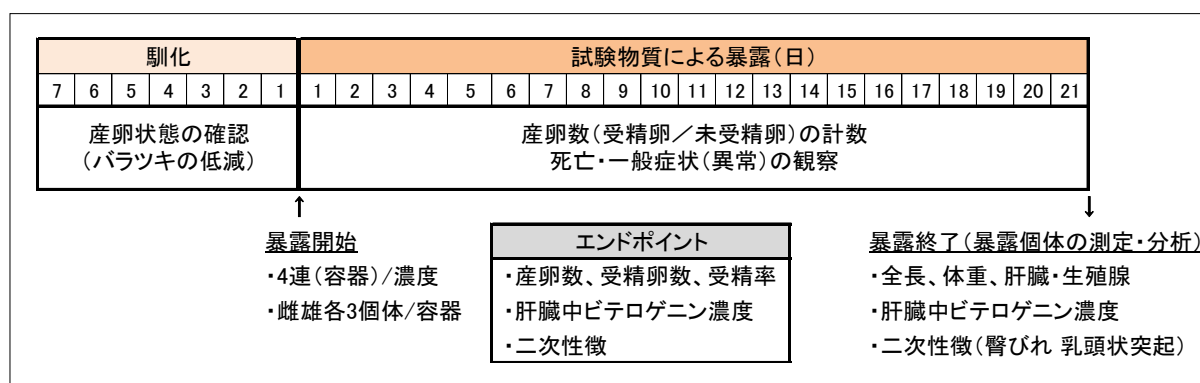


図 メダカを用いた魚類短期繁殖試験の概要 (試験デザイン)

### 5.2.メダカ拡張1世代繁殖試験 (OECD TG 240)

メダカ拡張1世代繁殖試験 Medaka Extended One-Generation Reproduction Test (MEOGRT)では、試験物質5濃度及び対照を設定してばく露を行う。1濃度あたりの連数 (繰り返し数) は、試験物質について6連 (6水槽)、対照区 (及び助剤対照区) について12連であり、F1世代の繁殖ステージでは、それぞれについて2倍の連数 (12連及び24連) とする。ばく露は、水温25°C (±1°C)、照明16時間明期/8時間暗期で行う。ばく露中は、毎日2~3回、餌料 (アルテミアふ化幼生) を与える。

試験では、受精後12週齢 (wpf) 以上の性的に成熟した個体 (メダカ) を用いて、試験容器 (水槽) あたり雌雄各1個体 (1ペア) でばく露を開始する。この親世代 (F0) について3週間のばく露を行い、4週目の最初の日に取り出した受精卵で次世代 (F1) のばく露

を開始する（水槽あたり 20 卵）。F1 世代では、ふ化後、12 個体/容器の密度でばく露を行う。8~9 週目には、全個体について遺伝的性を調べ、無作為に作成した XX 個体と XY 個体の組み合わせを 1 濃度あたり 12 ペア(対照区は 24 ペア)についてばく露を継続する。ペア作成に用いなかった個体はエンドポイントの測定に供する。12 週から 14 週目まで 21 日間に渡り毎日、各ペアについて産卵状況を調べる。15 週目の最初の日に採取した受精卵で次々世代 (F2) のばく露を開始する。F2 のばく露開始後、各ペア (F1 世代) はエンドポイント測定に供する。F2 世代がふ化した時点でばく露を終了する。ばく露期間は F0 世代のばく露開始から 19 週間である。

エンドポイントは、F1 及び F2 世代における受精卵のふ化率及びふ化までの所要時間、F1 世代における受精 4 週間までの生存率、受精後 9~10 週目 (sub-adult のサンプリング時) における生残率、成長 (体長及び体重)、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)、受精 15 週後 (繁殖ステージ終了後) の成魚における生残率、成長、二次性徴及び病理組織学的所見 (生殖腺、肝臓、腎臓) である。これらのエンドポイントについては、平均値等の算出や解析解析は遺伝的雌雄ごとに行う。

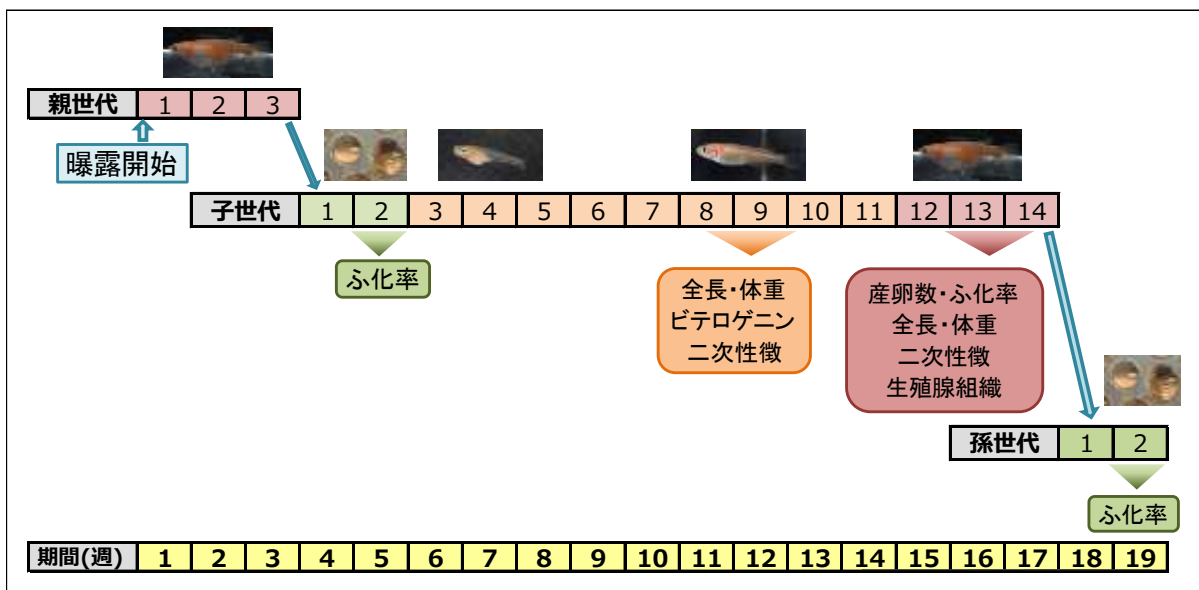


図 メダカ拡張 1 世代繁殖試験の概要 (試験デザイン)

### 5.3.両生類変態試験 (OECD TG 231: OECD Conceptual Framework Level 3)

両生類変態試験(Amphibian Metamorphosis Assay: AMA)では、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の Nieuwkoop and Faber (NF) stage 51 を試験生物として用い、

21 日間にわたり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（5 個体／水槽）を取り上げ、発達段階、頭胴長、後肢長及び体重を調べる。また、ばく露終了時には、すべての生存個体について 7 日後と同様のエンドポイントを調べ、加えて一部の個体（5 個体／水槽）について甲状腺の組織学的検査を行い、異常の有無及び重症度を調べ、試験物質の視床下部—下垂体—甲状腺軸に対する作用を評価する。

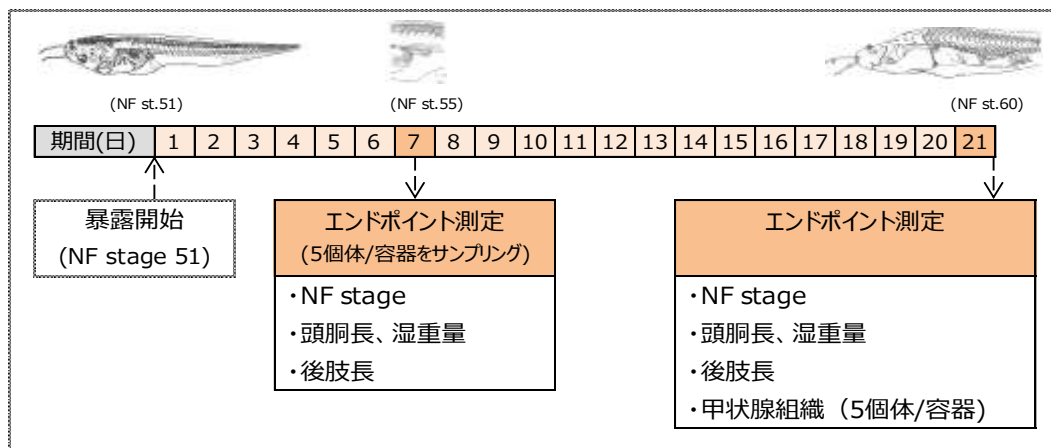


図 両生類変態試験の概要（試験デザイン）

### 5.3.幼生期両生類成長発達試験（OECD TG 241）

幼生期両生類成長発達試験(Larval Amphibian Growth & Development Assay: LAGDA)の試験生物はアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) である。試験では、試験物質 4 濃度（以上）及び対照を設定してばく露を行う。試験液の調製に助剤を用いた場合には、試験用水でばく露を行う対照とは別に助剤対照区も設定する。1 濃度あたりの連数（繰り返し数）は、試験物質について 4 連（4 水槽）、対照区（及び助剤対照区）について 8 連である。ばく露は、水温 21℃（±1℃）、照明 12 時間明期／12 時間暗期で行う。ばく露中は、毎日、餌料（配合飼料と藻類の混合物、アルテミアふ化幼生等）を与える。

試験では、受精後数時間以内の Nieuwkoop and Faber (NF) stage 8～10 にあるアフリカツメガエルの幼生を用いて、1 試験容器（水槽）あたり 20 個体でばく露を開始する。ばく露 5 週目頃から各個体について発達段階（NF stage）の観察を行い、ばく露日ごとに NF stage 62 に達した個体数を記録する。NF stage 62 に到達した個体の一部は幼生期（Larval stage）のエンドポイント測定のためにサンプリングする。サンプリングしなかった NF stage 62 到達個体と未到達の個体を水槽内で区分してばく露を継続する。各水槽についてすべての個体の変態が完了する NF stage 66 に到達又はばく露開始から 70 日が

経過した時点で水槽あたり個体数を 5 個体に間引き、対照区における NF stage 62 到達日の中央値から 10 週後までばく露を継続する。ばく露終了時に生存するすべて個体の個体を取り上げ、幼若期 (Juvenile stage) のエンドポイント測定に供する。

エンドポイントは、幼生期における NF stage 62 到達に要した時間 (日数)、甲状腺組織及び成長 (頭胴長及び体重)、幼若期 (ばく露終了時) における成長 (頭胴長及び体重)、肝臓体指数 (LSI)、性比 (遺伝型と表現型のギャップ)、病理組織学的検査 (生殖腺、輸卵管、腎臓、肝臓) 及びビテロゲニン (オプション) である。幼若期については、エンドポイント測定に供した個体の遺伝的性を調べる。各エンドポイントに関する平均値等の算出や解析解析 (統計処理) は遺伝的雌雄ごとに行う。

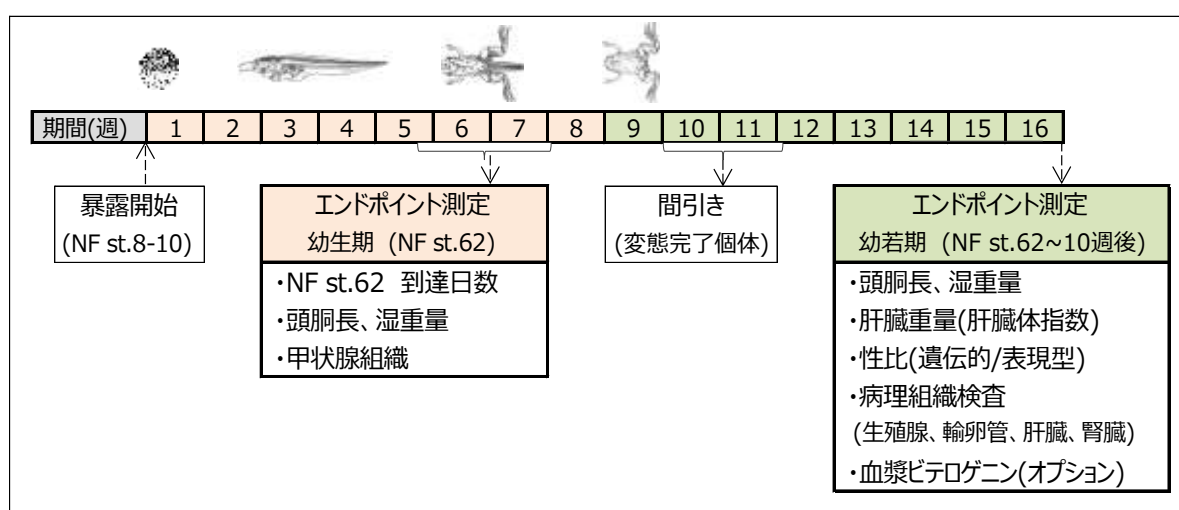


図 幼生期両生類成長発達試験の概要 (試験デザイン)

### 5.5 オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG 211)

オオミジンコ繁殖試験 (*Daphnia magna* Reproduction Test) では試験生物としてオオミジンコ (*Daphnia magna*) が用いられている。試験物質を 5 濃度区 (以上) で等比級数的 (公比 3.2 を超えない) に設定してばく露が行なわれる。試験液の調製に助剤を用いた場合には、試験用水の対照区とは別に助剤対照区も設定する。1 濃度あたりの連数 (繰り返し数) は、試験物質、対照区 (及び助剤対照区) について 10 連 (10 カップ) が設定され、水温 21°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ )、照明 16 時間明期/8 時間暗期の環境条件下で試験される。ばく露中は、毎日給餌 (緑藻) し、隔日で換水を行う。生後 24 時間以内の仔虫を個別にばく露を開始する。ばく露開始後翌日から試験個体の生死、脱皮回数、死産、脱卵を記録する。およそ 1 日に 1 回脱皮を繰り返しながら試験個体は成長し、試験開始後 6 ~ 8 日後から放仔を始めて、



その後は2～3日に1回脱皮と放仔を繰り返す。毎日、それぞれのカップから仔虫を抜き取り計数する。幼若ホルモン様作用を検出するアネックス7を行う場合には、仔虫の性別を第1触覚の形状等を実体顕微鏡で観察しながら行い、ばく露終了時に産仔数と性比をエンドポイントとする。

産仔数、性比、死亡数、死産数、脱卵数及び脱皮回数のエンドポイントについては、対照区との統計的な有意差を算出してNOEC、LOECを求めるか、影響の度合いからEC<sub>x</sub>を算出する。

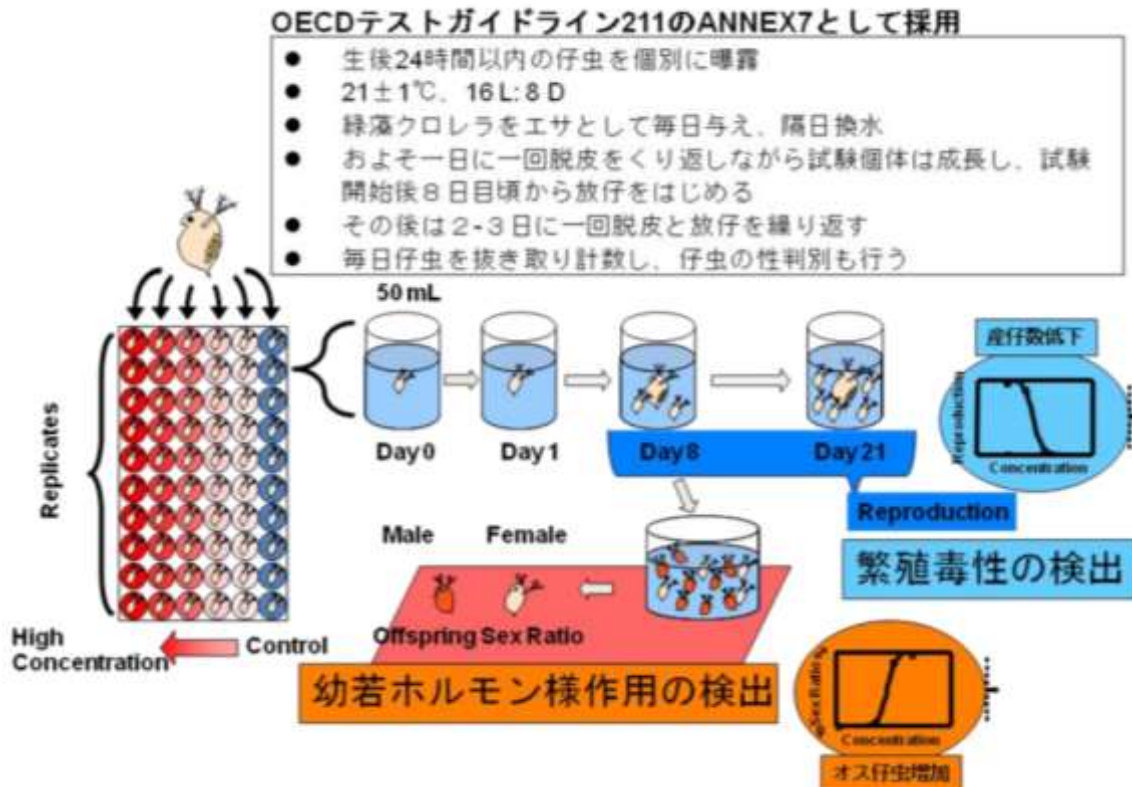


図 無脊椎動物を用いた試験法の概要 (試験デザイン)



付属資料6 要望物質の検出状況(平成22年度～平成27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
	$\sigma$ 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
	4-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 25 年度	エポフェノナン (57342-02-6)	開発済	—	—	—
	オキサミル(23135-22-0)	開発済	—	—	—
	クロルピリホス (2921-88-2)	開発済	—	—	—
	ジメトエート(60-51-5)	開発済	—	—	—
	4-ノニルフェノール (分 岐型) (25154-52-3)	開発済	平成 26 年度 詳細環境調査 実施	18	水質 : nd~320ng/L 16/30
平成 27 年度	エストロン(53-16-7)	—	—	—	—
	2-エトキシエタノール (110-80-5)	—	—	—	—
	4-ビニル-1-シクロヘキ セン(100-40-3)	—	—	—	—
	フェニトイン(57-41-0)	—	—	—	—
	りん酸トリフェニル (115-86-6)	—	—	—	—

nd:検出下限値未満、— : 検討中

付属資料7 信頼性評価及び試験の実施状況

No.	物質名	CAS	信頼性 評価	第1段階		第2段階	
				試験管内 試験	生物試験	評価	生物試験
1	アクリルアミド	79-06-1	H22	H24			
2	アクリル酸	79-10-7	H22				
3	アクリロニトリル	107-13-1	H27				
4	アクロレイン	107-02-8	H23				
5	アジピン酸	124-04-9	H21				
6	アセトアルデヒド	75-07-0	H25				
7	アトラジン	1912-24-9	H23	H25, H27			
8	アラクロール	15972-60-8	H22	H24			
9	EPN	2104-64-5	H21				
10	エストロン	53-16-7	H20	H23	H23		
11	2-エチルヘキサン酸	149-57-5	H27				
12	エチルベンゼン	100-41-4	H26				
13	エチレンオキシド	75-21-8	H27				
14	エチレングリコールモノエチルエーテル	110-80-5					
15	エチレングリコールモノメチルエーテル	109-86-4					
16	エチレンジアミン四酢酸	60-00-4	H27				
17	エビクロロヒドリン	106-89-8	H24				
18	塩化ビニルモノマー	75-01-4	H24				
19	塩化メチル	74-87-3	H27				
20	オクタプロモジフェニルエーテル	32536-52-0	H27				
21	4-tert-ブチルフェノール	140-66-9	H26	H20, H27	H26		
22	過塩素酸	7601-90-3	H25	H26			
23	カルバリル	63-25-2	H21	H23, H27			
24	カルベンダジム	10605-21-7	H26	H27			
25	カルボフラン	1563-66-2	H21	H23, H27			
26	キシレン類	<i>o</i> -キシレン(95-47-6) <i>m</i> -キシレン(106-38-3) <i>p</i> -キシレン(106-42-3)	H24				
27	グリホサート	1071-83-6	H25				
28	クレゾール類	<i>o</i> -クレゾール(95-48-7) <i>m</i> -クレゾール(108-39-4) <i>p</i> -クレゾール(106-44-5)	H24				
29	クロルピリホス	2921-88-2					
30	クロロタロニル(TPN)	1897-45-6	H27				
31	クロロベンゼン	108-90-7	H24				
32	クロロホルム	67-68-3	H24				
33	酢酸2-エトキシエチル	111-15-9	H26				
34	酢酸クロルマジノン	302-22-7	H27				
35	シアナジン	21725-46-2	H21	H23	H23		
36	ジウロン	330-54-1	H21	H23, H27			
37	ジエチレングリコール	111-46-6	H23				
38	四塩化炭素	56-23-5	H24				
39	ジクロロボス	62-73-7	H21	H23			
40	3,4-ジクロロアニリン	95-76-1	H26				
41	1,2-ジクロロエタン	107-06-2	H27				
42	1,1-ジクロロエチレン(塩化ビニリデン)	75-35-4	H27				
43	ジクロロ酢酸	79-43-6	H26				
44	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D, 2,4-PA)	94-75-7	H22	H24			
45	ジクロロプロモメタン	75-27-4	H21	H23, H27			
46	<i>p</i> -ジクロロベンゼン	106-46-7	H20	H22			
47	<i>o</i> -ジクロロベンゼン	95-50-1	H20				
48	ジクロロメタン	75-09-2	H24				
49	2,4-ジニトロトルエン	121-14-2	H26				
50	2,4-ジニトロフェノール	51-28-5	H24	H25			
51	ジノカブ	131-72-6	H22				
52	ジブロモクロロメタン	124-48-1	H27				
53	シマジン	122-34-9	H24	H25			
54	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	68-12-2	H20	H22			
55	ジメトエート	60-51-5					
56	ジラム	137-30-4	H27				
57	スチレン	100-42-5	H27				
58	スピノサド	スピノシンA(131829-60-7)とスピノシン D(131929-63-0)の混合物	H27				
59	ダイアジノン	333-41-5	H21	H23, H27	H27		
60	テウラム	137-26-8	H24				
61	チオ尿素	62-56-6	H27				
62	チオベンカルブ	28249-77-6	H24				
63	直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩(C=10-14)	C-10(31093-47-4, 1322-86-1) C-11(27636-75-5) C-12(25155-30-0) C-13(26248-24-8) C-14(26348-61-0)他	H20				
64	デカブロモジフェニルエーテル(PBDE#209)	1163-19-5	H24	H25, H27			
65	テトラクロロエチレン	127-18-4	H24				

No.	物質名	CAS	信頼性 評価	第1段階			第2段階
				試験管内 試験	生物試験	評価	生物試験
66	テトラクロロベンゼン類	1,2,4,5-テトラクロロベンゼン(95-94-3) 1,2,3,4-テトラクロロベンゼン(634-86-2) 1,2,3,5-テトラクロロベンゼン(634-90-2)	H22				
67	テトラプロモビスフェノールA	79-94-7	H22	H24			
68	テブコナゾール	107534-96-3	H27				
69	テブフェノジド	112410-23-8	H27				
70	トリクロサン	3380-34-5	H26	H27			
71	トリクロルホン(DEP)	52-68-6					
72	1,1,1-トリクロロエタン	71-55-6	H24				
73	トリクロロエチレン	79-01-6	H24				
74	トリクロロ酢酸	76-03-9	H26	H27			
75	1,2,3-トリクロロプロパン	96-18-4	H24				
76	トリクロロベンゼン類	1,2,3-トリクロロベンゼン(87-61-6) 1,2,4-トリクロロベンゼン(120-82-1) 1,3,5-トリクロロベンゼン(108-70-3)	H22				
77	トリフルラリン	1582-09-8	H20				
78	2,4,6-トリプロモフェノール	118-79-6	H20	H22, H24			
79	トルエン	108-88-3	H24				
80	2,4-トルエンジアミン	95-80-7	H20	H22			
81	ナフタレン	91-20-3	H22	H24			
82	1-ナフトール	90-15-3	H23	H24	H24		
83	ニトロベンゼン	98-95-3	H25				
84	二酸化炭素	75-15-0	H25	H26			
85	4-ニルフェノール(分岐型)	84852-15-3	H26	H20, H27	H26		H27
86	ビスフェノールA	80-05-7	H27	H20, H27	H27		
87	ヒドラジン	302-01-2	H20	H22			
88	4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン)	94-13-3	H27				
89	4-ヒドロキシ安息香酸メチル	99-76-3	H24	H25	H26		
90	ヒドロキノン	123-31-9	H24				
91	4-ビニル-1-シクロヘキセン	100-40-3					
92	フィブロニル	120068-37-3	H26	H27			
93	フェナントレン	85-01-8	H21				
94	フェニトイン	57-41-0	H21	H23	H23		
95	フェニトロチオン	122-14-5	H21	H23, H27			
96	フェノール	108-95-2	H24	H25, H27			
97	フェノバルビタール	50-06-6	H21	H24			
98	フェンチオン	55-38-9	H20	H22, H23			
99	フェンバレレート	51630-58-1	H25	H26	H27		
100	ブタクロール	23184-66-9	H27				
101	1-ブタノール	71-36-3	H21				
102	フタル酸ジイソブチル	84-69-5	H26	H27			
103	フタル酸ジメチル	131-11-3	H22				
104	2,6- <i>t</i> -ブチル-4-メチルフェノール(BHT)	128-37-0	H23	H24			
105	2-フトキシエタノール(エチレンジグリコールモノブチルエーテル)	111-76-2	H27				
106	フルオランテン	206-44-0	H27				
107	フルタミド	13311-84-7	H25	H26			
108	プロシミドン	32809-16-8	H27				
109	2-プロパノール	67-63-0	H23				
110	プロピコナゾール	80207-90-1	H27				
111	2-プロモプロパン	75-26-3	H27				
112	1-プロモプロパン	106-94-5	H27				
113	1,2,5,6,9,10-ヘキサプロモシクロデカン類	3194-55-6他	実施しない				
114	ペノミル	17804-35-2	H26	H27			
115	ベルフルオロオクタノ酸	335-67-1	H21	H23, H27			
116	ベルフルオロデカン酸	307-55-1	H27				
117	ベンジルアルコール	100-51-6	H21				
118	ベンゼン	71-43-2	H24				
119	4- <i>t</i> -ベンチルフェノール	80-46-6	H23	H24, H27	H24		
120	ホルムアルデヒド	50-00-0	H24				
121	マンゼブ(マンコゼブ)	8018-01-7					
122	マンネブ	12427-38-2					
123	メソミル	16752-77-5	H23	H24			
124	メタクリル酸メチル	80-62-6	H21				
125	メチル- <i>t</i> -ブチルエーテル	1634-04-4	H27				
126	2-メチルプロパン-2-オール( <i>t</i> -ブチルアルコール)	75-65-0	H27				
127	メトラクロール	51218-45-2	H27				
128	メルカプト酢酸	68-11-1	H22				
129	モリネート	2212-67-1	H22	H24			
130	リニユロン	330-55-2					
131	りん酸トリクレジル	1330-78-5	H25	H26			
132	りん酸トリフェニル	115-86-6	H22	H24, H25	H24		

付属資料8 化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)

概要(1)

年度 開催日	会場	内容(要約)	参加者
平成 22 年度 12 月 15 日(水)	東京大学山上会館 大会議室	ExTEND2005 において実施してきた化学物質の内分泌かく乱作用に関する調査研究等の成果について、専門家や一般の方々へ情報提供を行うとともに、EXTEND2010 について広く知っていただくことを目的として、公開セミナーを開催した。	114 名
平成 23 年度 12 月 3 日(土)	東京国際交流館 プ ラザ平成 3 階国際 交流会議場	化学物質の内分泌かく乱作用に係る問題のこれまでの経緯の説明や、EXTEND2010 における現状の取組み状況や直近の研究成果の報告、海外の専門家による講演等を行った。	137 名
平成 24 年度 12 月 17 日(月)	浜 離 宮 朝 日 ホ ー ル・小ホール	「内分泌かく乱作用が生物に及ぼす影響をいかに評価するか」に焦点を当て、EXTEND2010 における取組みの現状、関連する研究の進捗状況、海外の取組みの動向等について紹介した。	75 名
平成 25 年度 12 月 13 日(金)	東京国際交流館 プ ラザ平成 3 階国際 交流会議場	欧州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や日英共同研究における研究成果等について、英国の専門家による講演を行うとともに、国内で進めている関連研究の成果を報告した。	92 名
平成 26 年度 1 月 15 日(木)	浜 離 宮 朝 日 ホ ー ル・小ホール	欧米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、米国及びフランスから講師をお招きして講演を行うとともに、国内で進めている試験法開発や取組みの現状を報告した。	96 名
平成 27 年度 8 月 20 日(木)	東京国際交流館 プ ラザ平成 3 階 国際 交流会議場	米国から 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、欧州や国内で進めている取組みについても報告した。	120 名

付属資料 8 化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー（EXTEND2010）

概要(2)

年度 開催日時	プログラム
平成 22 年度 12 月 15 日(水) 10:00～16:40	<p>10:00 開会（環境省）</p> <p>10:10 第 1 部 ExTEND2005 における取組み</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ExTEND2005 において取り組んだ研究の概要（環境省）</li> <li>○ 研究成果の報告 <ul style="list-style-type: none"> <li>・野生メダカの性分化異常に関わる基礎的情報の収集と解析 濱口哲（新潟大学）</li> <li>・メダカの生殖内分泌系に及ぼす化学物質の内分泌かく乱作用の作用メカニズムに関する研究 長濱嘉孝（自然科学研究機構基礎生物学研究所）</li> <li>・核内ホルモン受容体による転写調節における環境化学物質の作用機構 岩崎俊晴（群馬大学）</li> <li>・哺乳類を用いた毒性実験の結果に影響を及ぼす実験動物の遺伝的要因解析 青山博昭（財団法人残留農薬研究所）</li> <li>・都市排水に由来したエストロゲン類の汚染と動態 田中宏明（京都大学）</li> </ul> </li> </ul> <p>13:30 第 2 部 EXTEND2010 と内分泌かく乱作用に関する取組みの今後の方向性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 EXTEND2010（環境省）</li> <li>○ 生物の試験法開発に関するこれまでの成果と今後の課題 鱧迫典久（独立行政法人国立環境研究所）</li> <li>○ 生物に対する内分泌かく乱作用に関する調査研究の動向と対応の方向性 井口泰泉（自然科学研究機構基礎生物学研究所）</li> <li>○ ヒトに対する内分泌かく乱作用に関する調査研究の動向と対応の方向性 遠山千春（東京大学）</li> </ul> <p>15:25 パネルディスカッション</p> <p style="padding-left: 40px;">コーディネーター：北野大（明治大学）</p> <p style="padding-left: 40px;">パネリスト：有田芳子（主婦連合会）</p> <p style="padding-left: 80px;">井口泰泉（自然科学研究機構基礎生物学研究所）</p> <p style="padding-left: 80px;">庄野文章（社団法人日本化学工業協会）</p> <p style="padding-left: 80px;">鱧迫典久（独立行政法人国立環境研究所）</p> <p style="padding-left: 80px;">遠山千春（東京大学）</p> <p style="padding-left: 80px;">早水輝好（環境省）</p> <p>16:40 閉会（環境省）</p>

<p>平成 23 年度 12 月 3 日(土) 10:00~17:00</p>	<p>10:00 開会 (環境省) 10:10 化学物質の内分泌かく乱作用に係る問題の経緯と現状について ○ 内分泌かく乱作用に係る問題の経緯について 青山博昭 (財団法人残留農薬研究所) ○ 内分泌系及び化学物質の内分泌かく乱作用とは 鑓迫典久 (独立行政法人国立環境研究所) ○ 環境省による取組の現状について (環境省) 13:30 EXTEND2010 による研究の成果 ○ EXTEND2010 における研究関連事業の概要 (環境省) 13:40 研究成果の報告 ・アカトンボ減少傾向の把握とその原因究明 上田哲行 (石川県立大学) ・海産無脊椎動物ホヤのトキシコジェノミクス研究 安住薫 (北海道大学) ・内分泌かく乱作用が疑われる生物蓄積性化学物質の野生生物汚染—新規 POPs による日本およびアジア地域の汚染実態 田辺信介 (愛媛大学) 15:30 海外からの招待講演 ・ The U.S. EPA’s Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) 米国招待講演者: Dr. Leslie Touart (U.S. Environmental Protection Agency, Office of Science Coordination and Policy) ・ Environmental Risk Assessment &amp; Endocrine Disrupter Research – A European Update 英国招待講演者: Professor Thomas Hutchinson (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science, U.K.) 16:50 閉会 (環境省)</p>
<p>平成 24 年度 12 月 17 日(月) 13:30~17:00</p>	<p>13:30 開会 (環境省) 13:40 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の取組の現状 (環境省) 14:25 かえる、メダカ、ミジンコで内分泌かく乱を測る!? 鑓迫典久 (独立行政法人国立環境研究所) 15:25 日本沿岸域における内分泌かく乱化学物質の生物影響～沿岸性海洋生物を用いた調査から～ 征矢野清 (長崎大学大学院) 16:10 環境ホルモン問題から 16 年—欧米やオーストラリアなどの現在の取り組みについて 井口泰泉 (自然科学研究機構) 16:55 閉会 (環境省)</p>
<p>平成 25 年度 12 月 13 日(金) 13:00~16:30</p>	<p>13:00 開会 (環境省) 13:10 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の検討状況について (環境省) 13:30 潜在的内分泌かく乱化学物質の取扱いについて—欧州における規制の進展 Dr. Mike Roberts (英国 Department for Environment, Food and Rural Affairs,</p>

	<p>DEFRA)</p> <p>14:10 魚類における内分泌かく乱作用の重要性について理解する Prof. Charles Tyler (英国 Exeter 大学)</p> <p>15:10 ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析ーたかが微塵子されどミジンコミジンコ類の環境依存性 性決定・性分化 井口泰泉 (自然科学研究機構)</p> <p>15:50 多動性に関わる内分泌系因子の同定とかく乱物質の影響に関する研究 鯉淵典之 (群馬大学大学院)</p> <p>16:30 閉会 (環境省)</p>
<p>平成 26 年度</p> <p>1 月 15 日(木)</p> <p>13:00~16:30</p>	<p>13:00 開会 (環境省)</p> <p>13:10 欧州における内分泌かく乱問題に関する最新情報 Dr. Dominique Gombert (フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES))</p> <p>14:00 米国環境保護庁の内分泌かく乱化学物質スクリーニングプログラム：優先順位付けやスクリーニングにおける計算科学的手法の利用 Dr. Scott Lynn (米国環境保護庁 (US EPA))</p> <p>15:10 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の取組の現状 加藤拓馬 (環境省環境保健部環境安全課)</p> <p>15:25 内分泌かく乱作用に関する試験法の開発状況 井口泰泉 (自然科学研究機構)</p> <p>16:00 ツメガエル変態アッセイを用いた甲状腺ホルモンかく乱化学物質のスクリーニングシステム開発 柏木昭彦 (広島大学)</p> <p>16:30 閉会 (環境省)</p>
<p>平成 27 年度</p> <p>8 月 20 日(木)</p> <p>13:00~16:45</p>	<p>13:00 開会 (環境省)</p> <p>13:05 DOHaD : 人生のよきスタートは生涯に渡って影響する Dr. Linda Birnbaum (米国環境健康科学研究所 (NIEHS))</p> <p>13:55 米国環境保護庁による近年の内分泌かく乱化学物質 (EDCs) に関するいくつかの主要な研究の概要 James M. Lazorchak (米国環境保護庁(USEPA))</p> <p>15:05 「シグナル毒性」の概念の、内分泌攪乱化学物質問題や関連する「低用量、早期暴露-遅発影響」型の毒性の研究計画への導入について 菅野純 (国立医薬品食品衛生研究所毒性部長)</p> <p>15:55 内分泌かく乱化学物質を同定するためのクライテリア及び波及する諸影響に関する欧州連合会議 川嶋之雄 (日本エヌ・ユー・エス株式会社)</p> <p>16:25 化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の取組の現状 加藤拓馬 (環境省環境保健部環境安全課)</p> <p>16:45 閉会 (環境省)</p>



**付属資料9 経済協力開発機構(OECD)の内分泌かく乱化学物質の試験と評価に関する  
概念的フレームワーク(Conceptual Framework)**

2012 年版改訂

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 or androgen receptor binding affinity (OECD TG 493)</li> <li>Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455)</li> <li>Androgen or thyroid transactivation (OECD TG 458)</li> <li>Steroidogenesis <i>in vitro</i> (OECD TG 456)</li> <li>Other assays as appropriate</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	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>Fish short term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229)</li> <li>21-Days fish screening assay (OECD TG 230)</li> <li>Androgenized female stickleback screen (GD 140)</li> <li>Xenopus embryo thyroid signaling assay</li> <li>Amphibian metamorphosis assay (AMA) (OECD TG 231)</li> </ul>
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	<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>1-Generation reproduction toxicity study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fish sexual development test (OECD TG 234)</li> <li>Fish reproduction Partial Lifecycle Test</li> <li>Larval amphibian growth and development assay (LAGDA)</li> </ul>

<p>情報を提供する生物試験</p>	<p>(OECD TG 415)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male pubertal assay (GD 150, Chapter C4.3)</li> <li>• Female pubertal assay (GD 150, Chapter C4.4)</li> <li>• Intact adult male endocrine screening assay (GD 150, Chapter Annex 2.5)</li> <li>• Prenatal development toxicity study (OECD TG 414- if enhanced)</li> <li>• Chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-3)</li> <li>• Reproductive screening test (OECD TG 421)</li> <li>• Combined 28-day/reproductive screening assay (OECD TG 422)</li> <li>• Developmental neurotoxicity (OECD TG 426)</li> </ul>	<p>(OECD TG 241)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avian reproduction assay (OECD TG 206)</li> <li>• Daphnia reproduction test (with male induction) (OECD TG 211)</li> <li>• Mollusc partial lifecycle assays (OECD TG 242 and TG 243)</li> <li>• Chironomid toxicity test (TG 218-and TG 219)</li> <li>• Earthworm reproduction test (OECD TG 222)</li> <li>• Enchytraeid reproduction test (OECD TG 220)</li> <li>• Sediment water Lumbriculus toxicity test using spiked sediment (OECD TG 225)</li> <li>• Predatory mite reproduction test in soil (OECD TG 226)</li> <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 (OECD TG 443)</li> <li>• 2-Generation reproduction toxicity study (OECD TG 416 most recent update)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medaka extended one-generation reproduction test (MEOGRT) (OECD TG 240)</li> <li>• Sediment water chironomid life cycle toxicity test (OECD TG 233)</li> <li>• Daphnia multi-generation assay</li> <li>• Mollusc full lifecycle assays</li> </ul>

## 付属資料 10 主な論文 (平成 22 年度～平成 27 年度)

### 1. 基盤の研究等

#### 2010

- Alam, M.S., Ohsako, S., Matsuwaki, T., Zhu, X.B., Tsunekawa, N., Kanai, Y., Sone, H., Tohyama, C. and Kurohmaru, M. Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis: A possible estrogenic effect of di(*n*-butyl) phthalate. *Reproduction*, 139, 427-437 (2010).
- Alam, M.S., Ohsako, S., Tay, T.W., Tsunekawa, N., Kanai, N. and Kurohmaru, M. Di(*n*-butyl) phthalate induces vimentin filaments disruption in rat Sertoli cells: A possible relation with spermatogenic cell apoptosis. *Anat. Histol. Embryol.*, 39, 189-193 (2010).
- Chujo, S., Okamoto, S., Sunahara, R., Hayashi, H., Takii, T., Hayakawa, K. and Onozaki, K. Cigarette smoke condensate extracts augment collagen-induced arthritis in mice" has been accepted for publication, *Int. Immunopharmacol.*, 10,1194-1199 (2010).
- Hayakawa, K., Suzuki, N., Kitamura, K., Bekki, K., Nakano, J., Yoshita, M., Toriba, A., Kameda, T. and Tang, N. Toxic effect of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites on fish bone metabolism. *WIT Transact. Ecol. Environ.*, 135, 231-241 (2010).
- Ishihara, K., Ohsako, S., Tasaka, K., Harayama, H., Miyake, M., Warita, K., Tanida, T., Mitsuhashi, T., Nanmori, T., Tabuchi, Y., Yokoyama, T., Kitagawa, H. and Hoshi, N. When does the sex ratio of offspring of the paternal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) exposure decrease: In the spermatozoa stage or at fertilization? *Reprod. Toxicol.*, 29, 68-73 (2010).
- Jinguji, H., Tsuyuzaki, H. and Ueda, T. Effects of temperature and light on the hatching of overwintering eggs in three Japanese Sympetrum species. *Paddy Water Environ.*, 8(4), 385-391 (2010).
- 神宮字寛, 上田哲行, 角田真奈美, 相原祥子, 斎藤満保. 耕作水田におけるフィプロニルを成分とした箱施用殺虫剤がアカネ属に及ぼす影響, *農業農村工学論文集*, 267, 79-86 (2010).
- Kameda, T., Akiyama, A., Toriba, A., Tang, N. and Hayakawa, K. Determination of particle-associated hydroxynitropyrenes with correction for chemical degradation on a quartz fibre filter during high volume air sampling. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, 90, 976-987 (2010).
- 岸田真男, 今村 清, 亀田貴之, 早川和一, 坂東博. GC-MS を用いた大気中多環芳香族炭化水素酸化物の分析法開発に関する基礎検討. *環境化学*, 20, 173-181 (2010).
- Kitamura, K., Suzuki, N., Sato, Y., Nemoto, T., Ikegame, M., Yamamoto, T., Shimizu, N., Kondo, T., Furusawa, Y., Wada, S. and Hattori, A. Osteoblast activity in the goldfish scale responds sensitively to mechanical stress. *Comp. Biochem. Physiol., Part A*, 156, 357-363 (2010).
- Miller-Schlze, J.P., Toriba, A., Tang, N., Hayakawa, K., Tamura, K., Dong, L. and Simpson, C.D. Exposures to particulate air pollution and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons amongst taxi drivers in Shenyang, China. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 216-221 (2010).
- Ohsako, S., Fukuzawa, N., Ishimura, R., Kawakami, T., Wu, Q., Nagano, R., Zaha, H., Sone, H., Yonemoto, J. and Tohyama, C. Comparative contribution of the aryl hydrocarbon receptor gene to perinatal stage development and dioxin-induced toxicity between the urogenital complex and testis in the mouse. *Biol. Reprod.*, 82, 636-643 (2010).
- Sone, H., Okura, M., Zaha, H., Fujibuchi, W., Taniguchi, T., Akanuma, H., Nagano, R., Ohsako, S., and Yonemoto, J. Profiles of chemical effects on cells (pCEC): a toxicogenomics database with a toxicoinformatics system for risk evaluation and toxicity prediction of environmental chemicals. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 115-123 (2010).
- Thuyet, D.Q., Yamazaki, K., Phong, T.K., Watanabe, H., Nhung, D.T.T. and Takagi, K. Liquid chromatography electrospray ionization-tandem mass spectrometry determination of imidacloprid for Paddy Water and oil. *J. Anal. Chem.*, 65(8), 843-847. (2010).
- Yang, X.-Y., Igarashi, K., Tang, N., Lin, J.-M., Wang, W., Kameda, T., Toriba, A. and Hayakawa, K. Indirect- and direct-acting mutagenicity of diesel, coal and wood burning-derived particulates and contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Res.*, 695, 29-34 (2010).

2011

- Celander, M.C., Goldstone, J.V., Denslow, N.D., Iguchi, T., Kille, P., Meyerhoff, R.D., Smith, B.A., Hutchinson T.H. and Wheeler, J.R. Species extrapolation for the 21st century. *Environ. Toxicol. Chem.*, 30, 52-63 (2011).
- Chakraborty, T., Katsu, Y., Zhou, L.Y., Miyagawa, S., Nagahama, Y. and Iguchi, T. Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro-in vivo* correlation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 123, 115-121 (2011).
- Chakraborty, T., Shibata, Y., Zhou, L.Y., Katsu, Y., Iguchi, T. and Nagahama, Y. Differential expression of three estrogen receptor subtype mRNAs in gonads and liver from embryos to adults of the medaka, *Oryzias latipes*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 333, 47-54 (2011).
- Hayes, T.B., Beasley, V.R., de Solla, S., Iguchi, T., Ingraham, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V.S., Luque, E.H., McCoy, K.A., Muñoz-de-Toro, M., Oka, T., Oliveira, C.A., Orton, F., Ruby, S., Suzawa, M., Tavera-Mendoza, L.E., Trudeau, V.L., Victor-Costa, A.B. and Willingham, W. Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 64-73 (2011).
- Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Okano-Uchida, T., Shimokawa, N., Ishizaki, Y. and Koibuchi, N. Suppression of thyroid hormone receptor-mediated transcription and disruption of thyroid hormone-induced cerebellar morphogenesis by the polybrominated biphenyl mixture, BP-6. *Neurotoxicology*, 32(4), 400-409, (2011).
- Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Xu, M., Shimokawa, N. and Koibuchi, N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates the suppression of thyroid hormone-induced granule cell neurite extension by hexabromocyclododecane (HBCD). *Neurosci. Lett.*, 493(1-2), 1-7 (2011).
- Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Kimura-Kuroda, J., Miyazaki, W., Shimokawa, N. and Koibuchi, N. Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environ. Health Perspect.*, 119(2), 168-175 (2011).
- Ibhazehiebo, K., Iwasaki, T., Shimokawa, N. and Koibuchi, N. 1,2,5,6,9,10- $\alpha$ Hexabromocyclododecane (HBCD) impairs thyroid hormone-induced dendrite arborization of Purkinje cells and suppresses thyroid hormone receptor-mediated transcription. *Cerebellum*, 10(1), 22-31 (2011).
- 岩崎俊晴, 鯉淵典之. 甲状腺ホルモン受容体に及ぼす内分泌かく乱物質の新たな作用. ホルモンと臨床, 特集/内分泌かく乱物質研究の最近の進歩, 59(2), 37-44 (2011).
- Nanri, T., Fukushige, M., Ubaldo, J.P., Kang, B.-J., Masunari, N., Takada, Y., Hatakeyama, M. and Saigusa, M. Occurrence of abnormal sexual dimorphic structures in the gonochoristic crustacean, *Upogebia major* (Thalassinidea: Decapoda), inhabiting mud tidal flats in Japan. *J. Mar. Biol. Assoc. UK*, 91(5), 1049-1057 (2011).
- Ogino, Y., Miyagawa, S., Katoh, H., Prins, G.S., Iguchi, T. and Yamada, G.: Essential functions of androgen signaling emerged through the developmental analysis of vertebrate sex characteristics. *Evol. Devel.*, 13, 315-325 (2011).
- Onozaki, K., Okamoto, S., Adachi, M., Chujo, S., Yamada, K., Akita, K., Itoh, S., Takii, T. and Hayakawa, K. Etiological role of cigarette smoking in rheumatoid arthritis: Nasal exposure to cigarette smoke condensate extracts augments the development of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 404, 1088-1092 (2011).
- Sajdel-Sulkowska, E.M., Xu, M., McGinnis, W. and Koibuchi, N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders. *Cerebellum*, 10, 43-48 (2011).
- Takahashi, Y., Shimokawa, N., Esmaeili-Mahani, S., Morita, A., Masuda, H., Iwasaki, T., Tamura, J., Haglund, K., Koibuchi, N. Ligand-induced downregulation of TrkA is partly regulated through ubiquitination by Cbl. *FEBS Lett.*, 585,1741-1747 (2011).
- Takatsuru, Y., Koibuchi, N. and Nabekura, J. Unilateral infarction of visual cortex (VC) induced an increase in dendritic spine turnover in contralateral VC. *Neurosci. Lett.*, 488, 97-100 (2011).
- Takeshita, A., Igarashi-Migitaka, J., Nishiyama, K., Takahashi, H., Takeuchi, Y. and Koibuchi, N. Acetyl tributyl citrate, the most widely used phthalate substitute plasticizer, induces cytochrome p450 3a through steroid and xenobiotic receptor. *Toxicol. Sci.*, 123(2), 460-470 (2011).
- Thuyet, D.Q., Watanabe, H. and Motobayashi, T. Effect of formulations and treatment methods of

nursery boxes applied with insecticide on the behavior of imidacloprid in rice paddy fields. *J. Pesticide Sci.*, 36, 9-15 (2011).

Uno, S., Murakami, M., Kokushi, E. and Koyama, J. Interspecies differences in the accumulation of tributyltin and its metabolites under dietary exposure in sea perch, *Lateolabrax japonicus* and red sea bream, *Pagrus major*. *Environ. Toxicol.*, 26, 29-36, (2011).

Watanabe, H., Kato, Y. and Iguchi, T. Application of ecotoxicogenomics for understanding mode of action of chemicals and species extrapolation. In: *Handbook of Systems Toxicology*. Eds. Casciano, D.A. and Sahu, S.C., John Wiley & Sons, Ltd. pp.67-72 (2011).

## 2012

Akanuma, H., Qin, X.Y., Nagano, R., Win-Shwe, T.T., Imanishi, S., Zaha, H., Yoshinaga, J., Fukuda, T., Ohsako, S. and Sone, H. Identification of stage-specific gene expression signatures in response to retinoic acid during the neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Front. Genet.*, 3, 141, (2012).

Gilbert M.E, Rovet, J., Chen, Z. and Koibuchi, N. Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 33, 842-852 (2012).

He, X., Imanishi, S., Sone, H., Nagano, R., Akanuma, H., Yamane, J., Fujibuchi, W., Toyoshiba, H. and Ohsako, S. Comparison between mouse and human susceptibilities to methylmercury exposure during neuronal differentiation of embryonic stem cells. *Toxicol. Lett.*, 212, 1-10, (2012).

Nagano, R., Akanuma, H., Qin, X.-Y., Imanishi, S., Toyoshiba, H., Yoshinaga, J., Ohsako, S. and Sone, H. Multi-parametric profiling network based on gene expression and phenotype data: A novel approach to developmental neurotoxicity testing. *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 187-207, (2012).

Qin, X.Y., Akanuma, H., Wei, F., Nagano, R., Zeng, Q., Imanishi, S., Ohsako, S., Yoshinaga, J., Yonemoto, J., Tanokura, M. and Sone, H. Effect of low-dose thalidomide on dopaminergic neuronal differentiation of human neural progenitor cells: A combined study of metabolomics and morphological analysis. *Neurotoxicology*, 33, 1375-1380, (2012).

Yoshioka, W., Aida-Yasuoka, K., Fujisawa, N., Kawaguchi, T., Ohsako, S., Hara, S., Uematsu, S., Akira, S. and Tohyama, C. Critical role of mPGES-1 in the pathogenesis of hydronephrosis caused by lactational exposure of mice to dioxin. *Toxicol. Sci.*, 127, 547-554, (2012).

## 2013

Hanada, H., Kobuchi, H., Yamamoto, M., Kashiwagi, K., Katsu, K., Utsumi, T., Kashiwagi, A., Sasaki, J., Inoue, M. and Utsumi, K. Acetyl-L-carnitine suppresses thyroid hormone-induced and spontaneous anuran tadpole tail shortening. *Hereditas*, 150: 1-9 (2013).

Kurita, H., Ohsako, S., Yoshinaga, J., Hashimoto, S. and Tohyama, C. Prenatal zinc deficiency-dependent epigenetic alterations of mouse metallothionein-2 gene. *J. Nutr. Biochem.*, 24, 256-266 (2013).

征矢野清. 日本沿岸域における内分泌かく乱化学物質汚染～海洋生物の繁殖に及ぼす影響～. *食品衛生学会誌*, 54, J1-J4 (2013).

## 2014

Eguchi, A., Nomiya, K., Ochiai, M., Mizukawa, H., Nagano, Y., Nakagawa, K., Tanaka, K., Miyagawa, H. and Tanabe, S. Simultaneous detection of multiple hydroxylated polychlorinated biphenyls from a complex tissue matrix using gas chromatography/isotope dilution mass spectrometry. *Talanta*, 118, 253-261 (2014).

Imaeda, D., Nomiya, K., Kunisue, T., Iwata, H., Tsydenova, O., Amano, M., Petrov, E.A., Batoev, V.B. and Tanabe, S. Blood levels of polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites in Baikal seals (*Pusa sibirica*): Emphasis on interspecies comparison, gender difference and association with blood thyroid hormone levels. *Chemosphere*, 114, 1-8 (2014).

Nomiya, K., Hirakawa, S., Eguchi, A., Kanbara, C., Imaeda, D., Yoo, J., Kunisue, T., Kim, E.Y., Iwata, H. and Tanabe, S. Toxicological assessment of polychlorinated biphenyls and their metabolites in the liver of Baikal seal (*Pusa sibirica*). *Environ. Sci. Technol.*, 48, 13530-13539

(2014).

Nomiyama, K., Kanbara, C., Ochiai, M., Eguchi, A., Mizukawa, H., Isobe, T., Matsuishi, T., Yamada, T.K. and Tanabe, S. Halogenated phenolic contaminants in the blood of marine mammals from Japanese coastal waters. *Marine Environ. Res.*, 93, 15-22 (2014).

## 2015

Eguchi, A., Nomiyama, K., Tue, N.M., Trang, K.T.P., Viet, P.H., Takahashi, S. and Tanabe, S. Residue profiles of organohalogen compounds in human serum from e-waste recycling sites in North Vietnam: Association with thyroid hormone levels. *Environ. Res.*, 137, 440–449 (2015).

## 2. Publications from UK-Japan Partnership and Associated Research Projects (2010-2015)

### CORE PROJECT ONE

#### 2010

Ghosh, G.C., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Oseltamivir carboxylate, the active metabolite of oseltamivir phosphate (Tamiflu), detected in sewage discharge and river water in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 118, 103-107 (2010).

#### 2011

Kumar, V., Nakada, N., Yamashita, N., Johnson, A.C. and Tanaka, H. How seasonality affects the flow of estrogens and their conjugates one of Japan's most populous catchments. *Environ. Pollut.*, 159, 2906-2912 (2011).

#### 2012

Anderson, P.D., Johnson, A.C., Pfeiffer, D., Caldwell, D.J., Hannah, R., Mastrocco, F., Sumpter, J.P. and Williams, R.J. Endocrine disruption due to estrogens derived from humans predicted to be low in the majority of U.S. surface waters. *Environ. Toxicol. Chem.*, 31(6), 1407-1415 (2012).

Azuma, T. and Tanaka, H. The environmental fates of anti-influenza drugs emitted in the river environment, the significance of advanced wastewater treatment in sewage treatment plants, *Safety Engineer.*, 51 (5), 282-289 (2012).

Hanamoto, S., Sugishita, H., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Attenuation of pharmaceuticals and personal care products in a bypass channel and river. *Journal of Japan society of civil engineering*, ser. G (Environmental Research), 68, III-193-III-203 (2012).

Kumar, V., Johnson, A.C., Nakada, N., Yamashita, N., and Tanaka, H. De-conjugation behavior of conjugated estrogens in the raw sewage, activated sludge and river water. *J. Hazardous Mater.*, 227–228, 49–54 (2012).

#### 2013

Azuma, T., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Mass balance of anti-influenza drugs discharged into the Yodo River system, Japan, under an influenza outbreak. *Chemosphere*, 93, 1672-1677 (2013).

Hanamoto, S., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Modeling the photochemical attenuation of down-the-drain chemicals during river transport by stochastic methods and field measurements of pharmaceuticals and personal care products. *Environ. Sci. Technol.*, 47(23), 13571-13577 (2013).

Johnson, A.C., Dumont, E., Oldenkamp, R. and Sumpter J.P. Predicting concentrations of the cytostatic drugs cyclophosphamide, carboplatin, 5-fluorouracil and capecitabine throughout the sewage effluents and surface waters of Europe. *Environ. Toxicol. Chem.*, 32, 1954-1961 (2013).

Johnson, A.C., Dumont, E., Williams, R.J., Oldenkamp, R., Cisowska, I. and Sumpter, J.P. Do concentrations of ethinylestradiol, estradiol and diclofenac in European rivers exceed proposed EU environmental quality standards? *Environ. Sci. Technol.*, 47, 12297-12304 (2013).

- Komori, K., Suzuki, Y., Minamiyama, M. and Harada, A. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environ. Monit. Assess.*, 185, 4529-4536 (2013).
- Narumiya, M., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Phase distribution and removal of pharmaceuticals and personal care products during anaerobic sludge digestion. *J. Hazard. Mater.*, 260C, 305-312 (2013).
- Yang, Y., Nakada, N., Nakajima, R., Yasojima, M., Wang, C. and Tanaka, H. pH, ionic strength and dissolved organic matter alter aggregation of fullerene C(60) nanoparticles suspensions in wastewater. *J. Hazard. Mater.*, 15, 244 -245, 582-587 (2013).
- Yang, Y., Nakada, N. and Tanaka, H. Adsorption of fullerene nC60 on activated sludge: kinetics, equilibrium and influencing factors. *Chem. Engineer. J.*, 225, 365-371 (2013).

#### 2014

- Azuma, T., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Optimisation of the analysis of antiinfluenza drugs in wastewater and surface water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 94, 853-862 (2014).
- Booker, V., Halsall, C., Llewellyn, N., Johnson, A. and Williams, R. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. *Sci. Total Environ.*, 473-474,159-170 (2014).
- Donnachie, R.L., Johnson, A.C., Moekel, C., Gloria Pereira, M. and Sumpter, J.P. Using risk-ranking of metals to identify which poses the greatest threat to freshwater organisms in the UK. *Environ. Pollut.*, 194, 17-23 (2014).
- Hanamoto, S., Kawakami, T., Nakada, N., Yamashita, N., Tanaka, H. Evaluation of the photolysis of pharmaceuticals within a river by 2-year field observations and toxicity changes by sunlight, *Environ. Sci., Processes & Impacts*, 16, 2796-2803 (2014).
- Harris, C.A., Scott, A.P., Johnson, A.C., Panter, G.H., Sheahan, D., Roberts, M. and Sumpter, J.P. Principles of sound ecotoxicology. *Environ. Sci. Technol.*, 48, 3100-3111 (2014).
- Ihara, M., Ihara, M.O., Kumar, V., Narumiya, M., Hanamoto, S., Nakada, N., Yamashita, N., Miyagawa, S., Iguchi, T. and Tanaka, H. Co-occurrence of estrogenic and anti-estrogenic activities in wastewater: quantitative evaluation of balance by *in vitro* ER $\alpha$  reporter gene assay and chemical analysis. *Environ. Sci. Technol.*, 48, 6366-6373 (2014).
- Johnson, A.C. and Sumpter, J.P. Putting pharmaceuticals into the wider context of challenges to fish populations in rivers. *Philos. Transact. Royal Soc. B*, 369, 20130581. (2014).
- Keller, V.D.J., Williams, R.J., Lofthouse, C. and Johnson, A.C. Worldwide estimations of river concentrations of any chemical originating from sewage treatment plants using dilution factors. *Environ. Toxicol. Chem.*, 33, 447-452 (2014).
- Kumar, V., Hanamoto, S., Johnson, A.C., Yamashita, N., Nakada, N. and Tanaka, H. Elevated risk from estrogens in the Yodo River basin (Japan) in winter and ozonation as a management option. *Environ. Sci. Process & Impacts*, 16, 232-238 (2014).
- Sumpter, J.P., Donnachie, R.L. and Johnson, A.C. The apparently very variable potency of the anti-depressant fluoxetine. *Aquat. Toxicol.*, 151, 57-60 (2014).

#### 2015

- Azuma, T., Ishiuchi, H., Inoyama, T., Teranishi, Y., Yamaoka, M., Sato T., Yamashita, Y. and Tanaka, H. Detection of peramivir and laninamivir, new anti-Influenza drugs, in sewage effluent and river waters in Japan. *PLoS ONE*, 10, e0131412 (2015).
- Azuma, T., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. Prediction, risk and control of anti-influenza drugs in the Yodo River Basin, Japan during seasonal and pandemic influenza using the transmission model for infectious disease. *Sci. Total Environ.*, 521, 68-74 (2015).
- Donnachie, R.L, Johnson, A.C. and Sumpter, J.P. A rational approach to selecting and ranking some pharmaceuticals of concern for the aquatic environment and their relative importance compared with other chemicals. *Environ. Toxicolo. Chem.*, 35, 1021-1027 (2016).
- Ihara, M., Inoue, A., Hanamoto, S., Zhang, H., Aoki, J. and Tanaka, H. Detection of physiological activities of G protein-coupled receptor-acting pharmaceuticals in wastewater. *Environ. Sci.*

*Technol.*, 49, 1903-1911 (2015).

- Ihara, M., Kitamura, T., Kumar, V., Park, C.B., Ihara, O. M., Lee, S.J., Yamashita, N., Miyagawa, S., Iguchi, T., Okamoto, S., Suzuki, Y. and Tanaka, H. Evaluation of estrogenic activity of wastewater: comparison among *in vitro* ER $\alpha$  reporter gene assay, *in vivo* vitellogenin induction, and chemical analysis. *Environ. Sci. Technol.*, 49, 6319-6326 (2015).
- Johnson, A.C., Keller, V., Dumont, E. and Sumpter, J.P. Assessing the concentrations and risks of toxicity from the antibiotics ciprofloxacin, sulfamethoxazole, trimethoprim and erythromycin in European rivers. *Sci. Total Environ.*, 511, 747-755 (2015).
- Johnson, A.C. and Sumpter, J.P. Improving the quality of wastewater to tackle trace organic contaminants: Think before you act! *Environ. Sci. Technol.*, 49(7), 3999-4000 (2015).
- Kumar, V., Trubiroha, A., Johnson, A.C., Tumová, J., Ihara, M., Grabic, R., Kloas, W., Tanaka, H. and Kroupová, H.C. The challenge presented by progestins in ecotoxicological research: A critical review. *Environ. Sci. Technol.*, 49, 2625-2638 (2015).
- Kumar, V., Nakada, N., Yamashita, N., Johnson, A. C. and Tanaka, H. Influence of hydraulic retention time, sludge retention time, and ozonation on the removal of free and conjugated estrogens in Japanese activated sludge treatment plants. *CLEAN – Soil, Air, Water*, 43(9), 1289-1294 (2015).
- Yoon, S. and Tanaka, H. Optimum conditions for testing N-nitrosamine formation potential (FP) through ozonation in wastewater samples. *J. Indust. Engineer.*, 20, 2914-2920 (2015).

## CORE PROJECT TWO

### 2010

- Coe, T.S., Söffker, M.K., Filby, A.L., Hodgson, D. and Tyler, C.R. Impacts of early life exposure to estrogen on subsequent breeding behavior and reproductive success in zebrafish. *Environ. Sci. Technol.*, 44(16), 6481-6487 (2010).
- Corcoran, J., Winter, M.J. and Tyler, C.R. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review of the evidence for health effects in fish. *Crit. Rev. Toxicol.*, 40(4), 287-304 (2010).
- Filby, A.L., Paull, G.C., Bartlett, E.J., van Look, K.J. and Tyler, C.R. Physiological and health consequences of social status in zebrafish (*Danio rerio*). *Physiol. Behav.*, 101(5), 576-587 (2010).
- Filby, A.L., Paull, G.C., Hickmore, T.F. and Tyler, C.R. Unravelling the neurophysiological basis of aggression in a fish model. *BMC Genomics*, 11, 498 (2010).
- Filby, A.L., Shears, J.A., Drage, B.E., Churchley, J.H. and Tyler, C.R. Effects of advanced treatments of wastewater effluents on estrogenic and reproductive health impacts in fish. *Environ. Sci. Technol.*, 44(11), 4348-4354 (2010).
- Halder, M., Léonard, M.A., Iguchi, T., Oris, J.T., Ryder, K., Belanger, S.E., Braunbeck, T.A., Embry, M.R., Whale, G., Norberg-King, T. and Lillicrap, A. Regulatory aspects on the use of fish embryos in environmental toxicology. *Integ. Environ. Assess. Manage.*, 6, 484-491 (2010).
- Hill, E.M., Evans, K.L., Horwood, J., Rostkowski, P., Oladapo, F.O., Gibson, R., Shears, J.A. and Tyler, C.R. Profiles and some initial identifications of (anti)androgenic compounds in fish exposed to wastewater treatment works effluents. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 137-1143 (2010).
- Huang, C.C., Miyagawa, S., Matsumaru, D., Parker, K.L. and Yao, H.H. Progenitor cell expansion and organ size of mouse adreanal is regulated by sonic hedgehog. *Endocrinology*, 151, 1119-1128 (2010).
- Johnston, B.D., Scown, T.M., Moger, J., Cumberland, S.A., Baalousha, M., Linge, K., van Aerle, R., Jarvis, K., Lead, J.R. and Tyler, C.R. Bioavailability of nanoscale metal oxides, TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, and ZnO to fish. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 1144-1151 (2010).
- Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H. and Iguchi, T. Sequence divergence and expression of a transformer gene in the branchiopod crustacean *Daphnia magna*. *Genomics*, 95, 160-165 (2010).
- Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H. and Iguchi, T. Introduction of foreign DNA into the water flea, *Daphnia magna*, by electroporation. *Ecotoxicology*, 19, 589-592 (2010).



- Katsu, Y., Taniguchi, E., Urushitani, H., Miyagawa, S., Takase, M., Kubokawa, K., Tooi, O., Oka, T., Santo, N., Myburgh, J., Matsuno, A. and Iguchi, T. Molecular cloning and characterization of ligand- and species-specificity of amphibian estrogen receptors. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 168, 220-230 (2010).
- Mehinto, A.C., Hill, E.M. and Tyler, C.R. Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Sci. Technol.*, 44(6), 2176-2182 (2010).
- Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. Influences of sex, incubation temperature, and environmental quality on gonadal estrogen and androgen receptor messenger RNA expression in juvenile American alligators (*Alligator mississippiensis*). *Biol. Reprod.*, 82, 194-201. (2010).
- Santos, E.M., Ball, J.S., Williams, T.D., Wu, H., Ortega, F., van Aerle, R., Katsiadaki, I., Falciani, F., Viant, M.R., Chipman, J.K. and Tyler, C.R. Identifying health impacts of exposure to copper using transcriptomics and metabolomics in a fish model. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 820-826 (2010).
- Scown, T.M., Santos, E.M., Johnston, B.D., Gaiser, B., Baalousha, M., Mitov, S., Lead, J.R., Stone, V., Fernandes, T.F., Jepson, M., van Aerle, R., and Tyler, C.R. Effects of aqueous exposure to silver nanoparticles of different sizes in rainbow trout. *Toxicol. Sci.*, 115(2), 521-534 (2010).
- Scown, T.M., van Aerle, R. and Tyler, C.R. Review: Do engineered nanoparticles pose a significant threat to the aquatic environment? *Crit. Rev. Toxicol.*, 40(7), 653-670 (2010).
- Scown, T.M., Goodhead, R.M., Johnston, B.D., Moger, J., Baalousha, M., Lead, J.R., van Aerle, R., Iguchi, T. and Tyler, C.R. Assessment of cultured fish hepatocytes for studying cellular uptake and (eco)toxicity of nanoparticles. *Environ. Chem.*, 7, 36-49 (2010).
- Tyler, C.R. and Goodhead, R.M. Impact of hormone-disrupting chemicals on wildlife. In: McClean, N. (Ed.). *Silent Summer - The State of Wildlife in Britain and Ireland*. Cambridge University Press, 125-140 (2010).

## 2011

- Blumberg, B., Iguchi, T. and Odermatt, A. Endocrine disrupting chemicals. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 1-3 (2011).
- Brown, A.R., Bickley, L.K., Le Page, G., Hosken, D.J., Paull, G.C., Hamilton, P.B., Owen, S.F., Robinson, J., Sharpe, A.D. and Tyler, C.R. Are toxicological responses in laboratory (inbred) zebrafish representative of those in outbred (wild) populations? – A case study with an endocrine disrupting chemical. *Environ. Sci. Technol.*, 45(9), 4166-4172 (2011).
- Fabrega, J., Luoma, S.N., Tyler, C.R., Galloway, T.S. and Lead, JR. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment. *Environ. Int.*, 37(2), 517-531 (2011).
- Gaiser, B.K., Biswas, A., Rosenkranz, P., Jepson, M.A., Lead, J.R., Stone, V. and Tyler, C.R. and Fernandes, T.F. Effects of silver and cerium dioxide micro- and nano-sized particles on *Daphnia magna*. *J. Environ. Monit.*, 13(5), 1227-1235 (2011).
- García-López, Á., Sánchez-Amaya, M.I., Tyler, C.R. and Prat, F. Mechanisms of oocyte development in European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.): investigations via application of unilateral ovariectomy. *Reproduction*, 142(2), 243-25. (2011).
- Harris, C.A., Hamilton, P.B., Runnalls, T.J., Vinciotti, V., Henshaw, A., Hodgson, D., Coe, T.S., Jobling, S., Tyler, C.R. and Sumpter, J.P. The consequences of feminization in breeding groups of wild fish. *Environ. Health Perspect.*, 119(3), 306-311 (2011).
- Hayes, T.B., Anderson, L.L., Beasley, V.R., de Solla, S., Iguchi, T., Ingraham, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V.S., Luque, E.H., McCoy A., Munez de Torro, M. Oka T., Olivera CA, Orton F, Rub, S, Suzawa M., Tavera-Mendoza, AB., Trudeau VL, Victor-Costa AB. and Willingham, E. Demasulinization and feminization of male gonads by atrazine: Consistent effects across vertebrate classes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 64-73 (2011).
- Lange, A., Paull, G.C., Hamilton, P.B., Iguchi, T. and Tyler, C.R. Implications of persistent exposure to treated wastewater effluent for breeding in wild roach (*Rutilus rutilus*) populations. *Environ. Sci. Technol.*, 45 (4), 1673-1679 (2011).
- Matsumaru, D., Haraguchi, R., Miyagawa, S., Motoyama, J., Nakagata, N., Meilink, F. and Yamada, G. Genetic analysis of hedgehog signalling in ventral body wall development and the

onset of omphalocele formation. *PLoS ONE*, 20, e-16260 (2011).

- Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T., Woodruff, T.K. and Guillette, L.J.Jr. Altered gonadal expression of TGF- $\beta$  superfamily signaling factors in environmental contaminant-exposed juvenile alligators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 58-63 (2011).
- Murashima, A., Miyagawa, S., Ogino, Y., Nishida-Fukuda, H., Araki, K., Matsumoto, T., Kaneko, T., Yoshinaga, K.I., Kurita, T., Kato, S., Moon, A.M. and Yamada, G. Essential roles of androgen signalling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation. *Endocrinology*, 152, 1640-1651 (2011).
- Rostkowski, P., Horwood, J., Shears, J.A., Lange, A., Oladapo, F.O., Besselink, H.T, Tyler, C.R. and Hill, E.M. Bioassay-directed identification of novel antiandrogenic compounds in bile of fish exposed to wastewater effluents. *Environ. Sci. Technol.*, 45 (24), 10660–10667 (2011).
- Sebire, M., Katsiadaki, I., Taylor, N.G., Maack, G. and Tyler, C.R. Short-term exposure to a treated sewage effluent alters reproductive behaviour in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquat. Toxicol.*, 105(1-2),78-88 (2011).
- Southam, A.D., Lange, A., Hines, A., Hill, E.M., Katsu, Y., Iguchi, T., Tyler, C.R. and Viant, M.R. Metabolomics reveals target and off-target toxicities of a model organophosphate pesticide to roach (*Rutilus rutilus*): Implications for biomonitoring. *Environ. Sci. Technol.*, 45 (8), 3759–3767 (2011).

## 2012

- Al-Salhi, R., Abdul-Sada, A., Lange, A., Tyler, C.R. and Hill, E.M. The xenometabolome and novel contaminant markers in fish exposed to a wastewater treatment works effluent. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (16), 9080-9088 (2012).
- Baalousha, M., Ju-Nam, Y., Cole, P.A., Gaiser, B., Fernandes, T.F., Hriljac, J.A., Jepson, M.A., Stone, V., Tyler, C.R. and Lead, J.R. Characterization of cerium oxide nanoparticles-part 1: size measurements. *Environ. Toxicol. Chem.*, 31(5), 983-993 (2012).
- Brown, A.R., Bickley, L.K., Ryan, T.A., Paull, G.C., Hamilton, P.B., Owen, S.F., Sharpe, A.D. and Tyler, C.R. Differences in sexual development in inbred and outbred zebrafish (*Danio rerio*) and implications for chemical testing. *Aquat. Toxicol.*, 112-113, 27-38 (2012).
- Corcoran, J., Lange, A., Winter, M.J. and Tyler, C.R. Effects of pharmaceuticals on the expression of genes involved in detoxification in a carp primary hepatocyte model. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (11), 6306-6314 (2012).
- Cresswell, J.E., Page, C.J., Uygun, M.B., Holmbergh, M., Li, Y., Wheeler, J.G., Laycock, I., Pook, C.J., de Ibarra, N.H., Smirnoff, N. and Tyler, C.R. Differential sensitivity of honey bees and bumble bees to a dietary insecticide (imidacloprid). *Zoology (Jena.)*, 115(6), 365-371 (2012).
- Croft, D.P., Hamilton, P.B., Darden, S.K., Jacoby, D.M., James, R., Bettaney, E.M. and Tyler, C.R. The role of relatedness in structuring the social network of a wild guppy population. *Oecologia*, 170 (4), 955-963 (2012).
- Fabrega, J., Tantra, R., Amer, A., Stolpe, B., Tomkins, J., Fry, T., Lead, J.R., Tyler, C.R. and Galloway, T.S. Sequestration of zinc from zinc oxide nanoparticles and life cycle effects in the sediment dweller amphipod *Corophium volutator*. *Environ. Sci. Technol.*, 17,46(2), 1128-1135. (2012).
- Filby, A.L., Paull, G.C., Searle, F., Ortiz-Zarragoitia, M. and Tyler, C.R. Environmental estrogen-induced alterations of male aggression and dominance hierarchies in fish: a mechanistic analysis. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (6), 3472-3479 (2012).
- Gaiser, B.K., Fernandes, T.F., Jepson, M.A., Lead, J.R., Tyler, C.R., Baalousha, M., Biswas, A., Britton, G.J., Cole, P.A., Johnston, B.D., Ju-Nam, Y., Rosenkranz, P., Scown, T.M. and Stone, V. Interspecies comparisons on the uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles. *Environ. Toxicol. Chem.*, 31(1), 144-154 (2012).
- Goto, Y., Kajiwarra, M., Yanagisawa, Y., Hirose, H., Yoshimi, T., Uemura, M., Nakano, H., Takahashi, S., Shida, Y., Iguchi, T., Takahashi, Y. and Miura, T. Detection of vertebrate-type steroid hormones and their converting activities in the neogastropod *Thais clavigera* (Kster, 1858). *J. Molluscan Studies*, 78, 197-204 (2012).
- Grau, E.G., Nishioka, R.S., Bern, A., Hirano, T., Borski, R., Clarke, C., Foskett, K., Guillette, L.J., Iguchi, T., Jones, L.A., Loretz, C., McCormick, S., McLachlan, J.A., Mason, C.A., Mills, K.T.,

- Nagahama, Y., Nicoll, C.S., Richman, N.H., Sheridan, M., Specker, J.L., Sullivan, J.J. and Young, G. In memory of Professor Howard A. Bern. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 176, 121-123 (2012).
- Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. Life in a contaminated world. *Science*, 337, 1614-1615 (2012).
- Hazlerigg, C.R., Lorenzen, K., Thorbek, P., Wheeler, J.R. and Tyler, C.R. Density-dependent processes in the life history of fishes: evidence from laboratory populations of zebrafish *Danio rerio*. *PLoS ONE* 7 (5), e37550 (2012).
- Hirakawa, I., Miyagawa, S., Katsu, Y., Kagami, Y., Tatarazako, N., Kobayashi, T., Kusano, T., Mizutani, T., Ogino, Y., Takeuchi, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. Gene expression profiles in the testis associated with testis-ova in adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Chemosphere*, 87, 668-674 (2012).
- Kakuta, H., Tanaka, M., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. Involvement of gonadotropins in the induction of hypertrophy-hyperplasia in the interstitial tissues of ovaries in neonatally diethylstilbestrol-treated mice. *Reprod. Toxicol.*, 33, 35-44 (2012).
- Lange, A., Katsu, Y., Miyagawa, S., Ogino, Y., Urushitani, H., Kobayashi, T., Hirai, T., Shears, J.A., Nagae, M., Yamamoto, J., Ohnishi, Y., Oka, T., Tatarazako, N., Ohta, Y., Tyler, C.R. and Iguchi, T. Comparative responsiveness to natural and synthetic estrogens of fish species commonly used in the laboratory and field monitoring. *Aquat. Toxicol.*, 109, 250-258 (2012).
- Lange, A., Sebire, M., Rostkowski, P., Horwood, J., Miyagawa, S., Mizutani, T., Iguchi, T., Hill, E.M. and Tyler, C.R. Bioavailable environmental antiandrogens and their potential effects on endpoints relevant to reproduction in fish. *Comp. Biochem. Physiol. Part A: Mol. Integr. Physiol.*, 163, Suppl. S33 (2012).
- Larner, F., Dogra, Y., Dybowska, A., Fabrega, J., Stolpe, B., Bridgestock, L.J., Goodhead, R., Weiss, D.J., Moger, J., Lead, J.R., Valsami-Jones, E., Tyler, C.R., Galloway, T.S. and Rehkamper, M. Tracing bioavailability of ZnO nanoparticles using stable isotope labeling. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (21), 12137-12145 (2012).
- Lee, O., Takesono, A., Tada, M., Tyler, C.R. and Kudoh, T. Biosensor zebrafish provide new insights into potential health effects of environmental estrogens. *Environ. Health Perspect.*, 120 (7), 990-996 (2012).
- Lee, O., Tyler, C.R. and Kudoh, T. Development of a transient expression assay for detecting environmental oestrogens in zebrafish and medaka embryos. *BMC Biotechnol.*, 12 (1), 32 (2012).
- Maekawa, T., Sakuma, A., Taniuchi, S., Ogo, Y., Iguchi, T., Takeuchi, S. and Takahashi, S. Transforming growth factor- $\alpha$  mRNA expression and its possible roles in mouse endometrial stromal cells. *Zool. Sci.*, 29, 377-383 (2012).
- Miyagawa, S., Yatsu, R., Sudo, T., Igarashi, K., Kanno, J. and Iguchi, T. Irreversible effect of diethylstilbestrol on reproductive organs and current approach for epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals. In: *Toxicology and Epigenetics*, Sahu, S.C. (ed.), John Wiley & Sons, Ltd., pp. 357-364 (2012).
- Myburgh, J.G., Huchzermeyer, F.W., Soley, J.T., Booyse, D.G., Groenewald, H.B., Bekker, L.C., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. Technique for the collection of clean urine from the Nile crocodile (*Crocodylus niloticus*). *J. South African Vet. Assoc.*, 83, E1-6 (2012).
- Nakajima, T., Iguchi, T. and Sato, T. Hedgehog signaling plays roles in epithelial cell proliferation in the neonatal mouse uterus and vagina. *Cell Tissue Res.*, 348, 239-247 (2012).
- Nakamura, T., Miyagawa, S., Katsu, Y., Mizutani, T., Sato, T., Takeuchi, T., Iguchi, T. and Ohta, Y. P21 and Notch signalings in the persistently altered vagina induced by neonatal diethylstilbestrol exposure in mice. *J. Vet. Med. Sci.*, 74, 1589-1595 (2012).
- Nakamura, T., Miyagawa, S., Katsu, Y., Sato, T., Iguchi, T. and Ohta, Y. Sequential changes in expression of Wnt- and Notch-related genes in the vagina and uterus of ovariectomized mice after estrogen exposure. *In Vivo*, 26, 899-906 (2012).
- Nakamura, T., Miyagawa, S., Katsu, Y., Watanabe, H., Mizutani, T., Sato, T., Morohashi, K.-I., Takeuchi, T., Iguchi, T. and Ohta, Y. WNT family genes and their modulation in the ovary-independent and persistent vaginal epithelial cell proliferation and keratinization induced by neonatal diethylstilbestrol exposure in mice. *Toxicology*, 296, 13-19 (2012).

- Oka, K., Kohno, S., Uruchitani, H., Guillette, L.J.Jr., Ohta, Y., Iguchi, T. and Katsu, Y. Molecular cloning and characterization of the corticoid receptors from the American alligator. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 365, 153-161 (2012).
- Söffker, M. and Tyler, C.R. Endocrine disrupting chemicals and sexual behaviors in fish--a critical review on effects and possible consequences. *Crit. Rev. Toxicol.*, 42 (8), 653-668 (2012).
- Söffker, M., Stevens, J.R. and Tyler, C.R. Comparative breeding and behavioral responses to ethinylestradiol exposure in wild and laboratory maintained zebrafish (*Danio rerio*) populations. *Environ. Sci. Technol.*, 46 (20), 11377-11383 (2012).
- St. John, J.A., Braun, E.L., Isberg, S.R., Miles, L.G., Chong, A.Y., Gongora, J., Dalzell, P., Moran, C., Bed'hom, B., Abzhanov, A., Burgess, S.C., Cooksey, A.M., Castoe, T.A., Crawford, N.G., Densmore, L.D., Drew, J.C., Edwards, S.V., Faircloth, B.C., Fujita, M.K., Greenwold, M.J., Hoffmann, F.G., Howard, J.M., Iguchi, T., Janes, D.E., Khan, S.Y., Kohno, S., de Koning, A.J., Lance, S.L., McCarthy, F.M., McCormack, J.E., Merchant, M.E., Peterson, D.G., Pollock, D.D., Pourmand, N., Raney, B.J., Roessler, K.A., Sanford, J.R., Sawyer, R.H., Schmidt, C.J., Triplett, E.W., Tuberville, T.D., Venegas-Anaya, M., Howard, J.T., Jarvis, E.D., Guillette, L.J.Jr., Glenn, T.C., Green, R.E. and Ray, D.A. Sequencing three crocodylian genomes to illuminate the evolution of archosaurs and amniotes. *Genome Biol.*, 13, 415 (2012).
- Takase, M., Shinto, H., Takao, Y. and Iguchi, T. Accumulation and pharmacokinetics of estrogenic chemicals in the pre- and post-hatch embryos of the frog *Rana rugosa*. *In Vivo*, 26, 913-920 (2012).
- Tatarazako, N. and Iguchi, T. Evaluation of toxicities of herbicides using short-term chronic tests of alga, daphnid and fish. In: *Herbicides - Environmental Impact Studies and Management Approaches*, Alvarez-Fernandez, R. (ed.), ISBN: 978-953-307-892-2, InTech. (2012).
- Taylor, J.A., Richter, C.A., Suzuki, A., Watanabe, H., Iguchi, T., Coser, K.R., Shioda, T. and vom Saal, F.S. Dose-related estrogen effects on gene expression in fetal mouse prostate mesenchymal cells. *PLoS ONE*, 7(10): e48311 (2012).

## 2013

- Ankley, G. and Tyler, C.R. Development of methods to detect occurrence and effects of endocrine-disrupting chemicals: Fuelling a fundamental shift in regulatory ecotoxicology. *Environ. Toxicol. Chem.*, 32 (12), 2661-2662 (2013).
- Bergman, Å, Heindel, J.J., Kidd, K.A., Jobling, S., Zoeller, R.T., Becher, G., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Brian, J.V., Kortenkamp, A., Muir, D., Ochieng, R., Skakkebaek, N.E., Iguchi, T., Toppari, J. and Woodruff, T.J. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. pp. 260, WHO and UNEP (2013).
- Bergman, Å, Heindel, J.J., Kidd, K.A., Jobling, S., Zoeller, R.T., Becher, G., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Brian, J.V., Kortenkamp, A., Muir, D., Ochieng, R., Skakkebaek, N.E., Iguchi, T., Toppari, J. and Woodruff, T.J. (2013). The impact of endocrine disruption: A consensus statement on the state of the science. *Environmental Health and Perspectives*, 121, A104-106.
- Bergman, Å, Andersson, A.-M., Becher, G., van den Berg, M., Blumberg, B., Bjerregaard, P., Bornehag, C.-G., Bornman, R., Brandt, I., Brian, J.V., Casey, S.C., Fowler, P.A., Frouin, H., Giudice, L.C., Iguchi, T., Hass, U., Jobling, S., Juu, A., Kidd, K.A., Kortenkamp, A., Lind, M., Martin, O.V., Muir, D., Ochieng, R., Olea, N., Norrgren, L., Ropstad, E., Ross, P.S., Rudén, C., Scheringer, M., Skakkebaek, N.E., Söder, O., Sonnenschein, C., Soto, A., Swan, S., Toppari, J., Tyler, C.R., vandenbergh, L.N., Vinggaard, A.M., Wiberg, K. and Zoeller, R.T. Science and policy on endocrine disruptors must not be mixed: a reply to a "common sense" intervention by toxicology journal editors. *Environ. Health*, 12, 69 (2013).
- Bickley, L.K., Brown, A.R., Hosken, D.J., Hamilton, P.B., Le Page, G., Paull, G.C., Owen, S.F. and Tyler, C.R. Interactive effects of inbreeding and endocrine disruption on reproduction in a model laboratory fish. *Evol. Applic.*, 6 (2), 279-289 (2013).
- Brockmeier, E.K., Ogino, Y., Iguchi, T., Barber, D.S. and Denslow, N.D. Effects of 17 $\beta$ -trenbolone on Eastern and Western mosquito fish (*Gambusia holbrooki* and *G. affinis*) and anal fin growth and gene expression patterns. *Aquat. Toxicol.*, 128-129C, 163-170 (2013).
- Hawkes, L.A., McGowan, A., Godley, B.J., Gore, S., Lange, A., Tyler, C.R., Wheatley, D., White, J., Witt, M.J. and Broderick, A.C. Estimating sex ratios in Caribbean hawksbill turtles:

- testosterone levels and climate effects. *Aquat. Biol.*, 18, 9-19 (2013).
- Hirakawa, I., Miyagawa, S., Mitsui, N., Miyahara, M., Onishi, Y., Kagami, Y., Kusano, T., Takeuchi, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. Developmental disorders and altered gene expression in the tropical clawed frog (*Silurana tropicalis*) exposed to 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *J. Appl. Toxicol.*, 33, 1001-1010 (2013).
- Hiruta, C., Toyota, K., Miyakawa, H., Ogino, Y., Miyagawa, S., Tatarazako, N., Shaw, J.R. and Iguchi, T. Development of a microinjection system for RNA interference in the water flea *Daphnia pulex*. *BMC Biotechnol.*, 13, 96 (2013).
- Jeong, S.W., Lee, S.M., Yum, S.S., Iguchi, T. and Seo, Y.R. Genomic expression responses toward bisphenol-A toxicity in *Daphnia magna* in terms of reproductive activity. *Mol. Cell. Toxicol.*, 9, 149-158 (2013).
- Kakuta, H., Matsushita, A., Arikawa, K., Iguchi, T. and Sato, T. Cholesterol homeostasis in the ovaries of neonatally diethylstilbestrol-treated mice. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 121, 94-101 (2013).
- Katoh, T., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. Epithelial-stromal interactions in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *In Vivo*, 27, 333-337 (2013).
- Katsu, Y., Lange, A., Miyagawa, S., Urushitani, H., Tatarazako, N., Kawashima, Y., Tyler, C.R. and Iguchi, T. Cloning, expression and functional characterization of carp, *Cyprinus carpio* estrogen receptors and their differential activations by estrogens. *J. Appl. Toxicol.*, 33 (1), 41-49 (2013).
- Miyakawa, H., Toyota, K., Hirakawa, I., Ogino, Y., Miyagawa, S., Oda, S., Tatarazako, N., Miura, T., Colbourne, J.K. and Iguchi, T. A mutation in the Methoprene tolerant alters juvenile hormone response in insects and crustaceans. *Nature Commun.*, 4, 1856 (2013).
- Morrissey, C.A., Stanton, D.W., Pereira, M.G., Newton, J., Durance, I., Tyler, C.R. and Ormerod, S.J. Eurasian dipper eggs indicate elevated organohalogenated contaminants in urban rivers. *Environ. Sci. Technol.*, 47, 8931-8939 (2013).
- Oka, T., Mitsui-Watanabe, N., Tatarazako, N., Onishi, Y., Katsu, Y., Miyagawa, S., Ogino, Y., Yatsu, R., Kohno, S., Takase, M., Kawashima, Y., Aoki, Y., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. Establishment of transactivation assay systems using fish, amphibian, reptilian and human thyroid hormone receptors. *J. Appl. Toxicol.*, 33, 991-1000 (2013).
- Osborne, O.J., Johnston, B.D., Moger, J., Balousha, M., Lead, J.R., Kudoh, T. and Tyler, C.R. Effects of particle size and coating on nanoscale Ag and TiO<sub>2</sub> exposure in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Nanotoxicology*, 7, 1315-1324 (2013).
- Santos, E.M., Hamilton, P.B., Coe, T.S., Ball, J.S., Cook, A.C., Katsiadaki, I. and Tyler, C.R. Population bottlenecks, genetic diversity and breeding ability of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) from three polluted English Rivers. *Aquat. Toxicol.*, 15, 142-143 (2013).
- Segner, H., Casanova-Nakayama, A., Kase, R. and Tyler, C.R. Impact of environmental estrogens on fish considering the diversity of estrogen signaling. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 191, 190-201 (2013).
- Stolzenberg, H.-C., Frische, T., Dellarco, V.L., Timm, G., Gourmelon, A., Iguchi, T., Ingerslev, F. and Roberts, M. The regulatory need for tests to detect EDCs and assess their hazards to wildlife 59. In: *Endocrine Disruptors: Hazard Testing and Assessment Methods*, Matthiessen, P. (ed.) Wiley, pp. 59-99 (2013).
- Toyota, K., Kato, Y., Sato, M., Sugiura, N., Miyagawa, S., Miyakawa, H., Watanabe, H., Oda, S., Ogino, Y., Hiruta, C., Mizutani, T., Tatarazako, N., Paland, S., Jackson, C., Colbourne, J.K. and Iguchi, T. Molecular cloning of doublesex genes of four cladocera (water flea) species. *BMC Genomics*, 14, 239 (2013).
- Urushitani, H., Katsu, Y., Ohta, Y., Shiraiishi, H., Iguchi, T. and Horiguchi, T. Cloning and characterization of the retinoic acid receptor-like protein in the rock shell, *Thais clavigera*. *Aquat. Toxicol.*, 142-143C, 403-413 (2013).
- van Aerle, R., Lange, A., Moorhouse, A., Paszkiewicz, K., Ball, K., Johnston, B.D., de-Bastos, E., Booth, T., Tyler, C.R. and Santos, E.M. Molecular mechanisms of toxicity of silver nanoparticles in zebrafish embryos. *Environ. Sci. Technol.*, 47, 8005-8014 (2013).
- Vilacorte, M., Suzuki, K., Hirasawa, A., Ohkawa, Y., Suyama, M., Maruyama, M., Aoki, D. Ogino,

Y., Miyagawa, S., Terabayashi, T., Tomooka, Y., Nakagata, N. and Yamada, G.  $\beta$ -Catenin signalling regulates Foxa2 expression during endometrial hyperplasia formation. *Oncogene*, 32, 3477-3482 (2013).

## 2014

- Baker, T.J., Tyler, C.R. and Galloway, T.S. Impacts of metal and metal oxide nanoparticles on marine organisms. *Environ. Pollut.*, 186, 257-271 (2014).
- Batia, H., Kumar, A., Ogino, Y., Du, J., Gregg, A., Chapman, J., McLaughlin, M. and Iguchi, T. Adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) as a test model to assess anti-androgenic effects of flutamide in the Australian rivering environment. *Environ. Toxicol. Chem.*, 33, 1098-1107 (2014).
- Batia, H., Kumar, A., Ogino, Y., Gregg, A., Chapman, J., McLaughlin, M. and Iguchi, T. Di-*n*-butyl phthalate causes estrogenic effects in adult male Murray rainbow fish (*Melanotaenia fluviatilis*). *Aquat. Toxicol.*, 149C, 103-115 (2014).
- Brown, A.R., Gunnarsson, L., Kristiansson, E. and Tyler, C.R. Assessing variation in the potential susceptibility of fish to pharmaceuticals, considering evolutionary differences in their physiology and ecology. *Philosoph. Transact. Royal Soc. B-Biol. Sci.*, 369, 2013056 (2014).
- Corcoran, J., Lange, A., Cumming, R.I., Owen, S.F., Ball, J.S., Tyler, C.R. and Winter, M.J. Bioavailability of the imidazole antifungal agent clotrimazole and its effects on key biotransformation genes in the common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquat. Toxicol.*, 152, 57-65 (2014).
- David, A., Abdul-Sada, A., Lange, A., Tyler, C.R. and Hill, E.M. A new approach for plasma (xeno)metabolomics based on solid-phase extraction and nanoflow liquid chromatography-nanoelectrospray ionisation mass spectrometry. *J. Chromatography A*, 1365, 72-85 (2014).
- Filby, A.L., Ortiz-Zarragoitia, M. and Tyler, C.R. The vas::egfp transgenic zebrafish: A practical model for studies on the molecular mechanisms by which environmental estrogens affect gonadal sex differentiation. *Environ. Toxicol. Chem.*, 33, 602-605 (2014).
- Hamilton, P.B., Nicol, E., de-Bastos, E.S.R., Williams, R.J., Sumpter, J.P., Jobling, S., Stevens, J.R. and Tyler, C.R. Populations of a cyprinid fish are self-sustaining despite widespread feminization of males. *BMC Biology*, 12, 1 (2014).
- Hamlin, H.J., Lowers, R.H., Kohno, S., Mitsui-Watanabe, N., Amano, H., Hara, A., Ohta, Y., Miyagawa, S., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. The seasonal reproductive hormone cycle of adult female American alligator (*Alligator mississippiensis*) from a Barrier Island population. *Reproduction*, 147, 855-863 (2014).
- Hazlerigg, C.R.E., Tyler, C.R., Lorenzen, K., Wheeler, J.R. and Thorbek, P. Population relevance of toxicant mediated changes in sex ratio in fish: An assessment using an individual-based zebrafish (*Danio rerio*) model. *Ecol. Model.*, 280, 76-88 (2014).
- Hiruta, C., Ogino, Y., Sakuma, T., Toyota, K., Miyagawa, S., Yamamoto, T. and Iguchi, T. Targeted gene disruption by use of transcription activator-like effector nuclease (TALEN) in the water flea *Daphnia pulex*. *BMC Biotechnol.*, 14, 95 (2014).
- Hiruta, C., Toyota, K., Miyakawa, H., Sumiya, E. and Iguchi, T. Sexual reproduction is a key element in the life history strategy of water fleas, *Daphnia magna* and *Daphnia pulex* - Casting a spotlight on male induction and its morphology -. In: El-Doma, M (ed.) *Daphnia: Biology and Mathematics Perspectives*, Nova Science Publishers, pp. 261-278 (2014).
- Ichikawa, M., Murai, E., Hashiguchi, Y., Iguchi, T. and Sato, T. Effects of diethylstilbestrol (DES) on luteinizing hormone-producing cells in the mouse anterior pituitary. *Exp. Biol. Med.*, 239, 311-319 (2014).
- Kermorgant, M., Lancien, F., Mimassi, N., Tyler, C.R. and Le Mevel, J.-C. Effects of intracerebroventricular administered fluoxetine on cardio-ventilatory functions in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 205, 176-184 (2014).
- Kohno, S., Parrott, B.B., Yatsu, R., Miyagawa, S., Moore, B.C., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. Gonadal differentiation in reptiles exhibiting environmental sex determination. *Sex. Devel.*, 8, 208-226 (2014).
- Kohno, S., Sato, T., Miyagawa, S., Newman, R., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. Altered estrogenic

responsiveness in the adult mouse transcriptome following neonatal exposure to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 210, S338. (2014).

- Miyagawa, S., Harada, M., Matsumaru, D., Tanaka, K., Inoue, C., Nagahara, C., Haraguchi, R., Matsushita, S., Suzuki, K., Nakagata, N., Ng, R.C., Akita, K., Luii, V.C. and Yamada, G. Disruption of the temporally regulated colaca endodermal  $\beta$ -catenin signalling causes anorectal malformations. *Cell Death Different.*, 21, 990-997 (2014).
- Miyagawa, S., Lange, A., Hirakawa, I., Tohyama, S., Ogino, Y., Mizutani, T., Kagami, Y., Kusano, T., Ihara, M., Tanaka, H., Tatarazako, N., Ohta, Y., Katsu, Y., Tyler, C.R. and Iguchi, T. Differing species responsiveness of estrogenic contaminants in fish is conferred by the ligand binding domain of the estrogen receptor. *Environ. Sci. Technol.*, 48, 5254-5236 (2014).
- Miyakawa, H., Iguchi, T., and Miura, T. Developmental process of defensive morph in *Daphnia pulex*. In: El-Doma, M (ed.) *Daphnia: Biology and Mathematics Perspectives*, Nova Science Publishers, pp. 245-260 (2014).
- Miyakawa, H., Toyota, K., Sumiya, E. and Iguchi, T. Comparison of JH signaling in insects and crustaceans. *Curr. Opinion Insect Sci.*, 1, 81-87 (2014).
- Morrissey, C.A., Stanton, D.W.G., Tyler, C.R., Pereira, M.G., Newton, J., Durance, I. and Ormerod, S.J. Developmental impairment in Eurasian dipper nestlings exposed to urban stream pollutants. *Environ. Toxicol. Chem.*, 33, 1315-1323 (2014).
- Ogino, Y., Hirakawa, I., Inohaya, K., Sumiya, E., Miyagawa, S., Tatarazako, N., Denslow, M., Yamada, G. and Iguchi, T. Bmp7 and Lef1 are the downstream effectors of androgen signaling in androgen-induced sex characteristics development in medaka. *Endocrinology*, 155, 449-462 (2014).
- Omori, A., Miyagawa, S., Ogino, Y., Harada, M., Ishii, K., Sugimura, Y., Ogino, H., Nakagata, N. and Yamada, G. Essential roles of epithelial bone morphogenetic protein signalling during prostatic development. *Endocrinology*, 155, 2534-2544 (2014).
- Sébillot, A., Damdimpoulou, P., Ogino, Y., Spirhanzlova, P., Miyagawa, S., Du Pasquier, D., Mouatassim, N., Iguchi, T., Lemkine, G., Demeneix, B.A. and Tindall, A.J. Rapid fluorescent detection of (anti-)androgens with spiggin-gfp medaka. *Environ. Sci. Technol.*, 48, 10919-10928 (2014).
- Southam, A.D., Lange, A., Al-Sahli, R., Hill, E.M., Tyler, C.R. and Viant, M.R. Distinguishing between the metabolome and xenobiotic exposome in environmental field samples analysed by direct-infusion mass spectrometry based metabolomics and lipidomics. *Metabolomics*, 10(6), 1050-1058 (2014).
- Sumiya, E., Ogino Y., Miyakawa, H., Hiruta, C., Toyota, K., Miyagawa, S. and Iguchi, T. Roles of ecdysteroids for progression of reproductive cycle in the fresh water crustacean *Daphnia magna*. *Front. Zool.*, 11, 60 (2014).
- Toyota, K., Kato, Y., Miyakawa, H., Yatsu, R., Mizutani, T., Ogino, Y., Miyagawa, S., Watanabe, H., Nishide, H., Uchiyama, I., Tatarazako, N. and Iguchi, T. Molecular impact of juvenile hormone agonists on neonatal *Daphnia magna*. *J. Appl. Toxicol.*, 34, 537-544 (2014).
- Watts, A.J.R., Lewis, C., Goodhead, R.M., Beckett, S.J., Moger, J., Tyler, C.R. and Galloway, T.S. Uptake and retention of microplastics by the shore crab *Carcinus maenas*. *Environ. Sci. Technol.*, 48, 8823-8830 (2014).
- Zoeller, R.T., Bergman, Å., Becher, G., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Iguchi, T., Jobling, S., Kidd, K.A., Kortenkamp, A., Skakkebaek, N.E., Toppari, J. and vandenbergh, L.N. A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environ. Health*, 13, 118 (2014).

## 2015

- Abe, R., Watanabe, H., Yamamuro, M., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Establishment of a short-term *in vivo* screening method for detecting chemicals having juvenile hormone activity using adult *Daphnia magna*. *J. Appl. Toxicol.*, 35, 75-82 (2015).
- Abe, R., Toyota, K., Miyakawa, H., Watanabe, H., Oka, T., Miyagawa, S., Nishide, H., Uchiyama, I., Tollefsen, E.K., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Diofenolan induces male offspring production through binding to the juvenile hormone receptor in *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, 159,

44-51 (2015).

- Bain P.A., Kumar A, Ogino Y. and Iguchi T. Nortestosterone-derived synthetic progestogens do not activate the progestogen receptor of Murray-Darling rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) but are potent agonists of androgen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Aquat. Toxicol.*, 163, 97-101 (2015).
- Bain P.A., Ogino Y., Miyagawa S., Iguchi T. and Kumar A. Differential ligand selectivity of androgen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  from Murray-Darling rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 212C, 84-91 (2015).
- Bergman, Å., Becher, G., Blumberg, B., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Casey, S.C., Frouin, H., Giudice, L.C., Heindel, J.J., Iguchi, T., Jobling, S., Kidd, K.A., Kortenkamp, A., Lind, P.M., Muir, D., Ochieng, R., Ropstad, E., Ross, P.S., Skakkebaek, N.E., Toppari, J., vanderberg, L.N., Woodruff, T.J. and Zoeller, R.T. Manufacturing doubt about endocrine disrupter science - A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012". *Regul. Pharmacol. Toxicol.*, 73, 1007-1017 (2015).
- Brown, A.R., Owen, S.F., Peters, J., Zhang, Y., Soffker, M., Paull, G.C., Hosken, D.J., Wahab, M.A. and Tyler, C.R. Climate change and pollution speed declines in zebrafish populations. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 112, E12737-1246 (2015).
- Corcoran, J., Winter, M.J., Lange, A., Cumming, R., Owen, S.F. and Tyler, C.R. Effects of the lipid regulating drug clofibric acid on PPAR $\alpha$ -regulated gene transcript levels in common carp (*Cyprinus carpio*) at pharmacological and environmental exposure levels. *Aquat. Toxicol.*, 161, 127-137 (2015).
- Cross, R.K., Tyler, C. and Galloway, T.S. Transformations that affect fate, form and bioavailability of inorganic nanoparticles in aquatic sediments. *Environ. Chem.*, 12(6), 627-642 (2015).
- Dogra, Y., Arkill, K.P., Elgy, C., Stolpe, B., Lead, J., Valsami-Jones, E., Tyler, C.R. and Galloway, T.S. Cerium oxide nanoparticles induce oxidative stress in the sediment-dwelling amphipod *Corophium volutator*. *Nanotoxicology*, 10(4), 480-487 (2016).
- Goodhead, R.M., Johnston, B., Cole, P., Baalousha, M., Hodgson, D., Iguchi, T., Lead, J. and Tyler, C.R. Does natural organic matter increase bioavailability of cerium dioxide nanoparticles to fish? *Environ. Chem.*, 12, 673-682 (2015).
- Goodhead, R.M., Moger, J., Galloway, T.S. and Tyler, C.R. Tracing engineered nanomaterials in biological tissues using coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy - A critical review. *Nanotoxicology*, 9(7), 928-939 (2015).
- Hamilton, P.B., Lange, A., Nicol, E., Bickley, L.K., de-Bastos, E.S.R., Jobling, S. and Tyler, C.R. Effects of exposure to wastewater effluents over two generations on sexual development and breeding in roach *Rutilus rutilus*. *Environ. Sci. Technol.*, 49 (21), 12994-13002 (2015).
- Heindel, J.J., Newbold, R.R., Iguchi, T., Tyler, C.R. and Williams, C.J. Lou Guillette - in memorandum. *Mol. Reprod. Devel.*, 82(10), Fmi-Fmv. (2015).
- Helbing, C., Tyler, C.R. and Iguchi, T. In memorium: Louis J. Guillette, Jr. *Environ. Health Perspect.*, 123, A250 (2015).
- Ihara, M., Kitamura, T., Kumar, V., Park, C.-B., Ihara, M.O., Lee, S.-J., Yamashita, N., Miyagawa, S., Iguchi, T., Okamoto, S., Suzuki, Y. and Tanaka, H. Evaluation of estrogenic activity of wastewater: comparison among *in vitro* ER $\beta$  reporter gene assay, *in vivo* vitellogenin induction, and chemical analysis. *Environ. Sci. Technol.*, 49, 6319-6326 (2015).
- Iguchi, T. section editor. *Handbook of Hormones*, 1<sup>st</sup> Edition: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research. Eds. Takei, Y., Ando, H. and Tsutsui, K., Academic Press, pp.646 (2015)
- Kohno, S., Bernhard, M.C., Katsu, Y., Zhu, J., Byan, T.A., Doheny, B.M., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. Estrogen receptor 1 (ESR1; ER $\alpha$ ), not ESR2 (ER $\beta$ ), modulates estrogen-induced sex reversal in the American alligator, a species with temperature-dependent sex determination. *Endocrinology*, 156, 1887-1899 (2015).
- Lange, A., Sebire, M., Rostkowski, P., Mizutani, T., Miyagawa, S., Iguchi, T., Hill, E.M. and Tyler, C.R. Environmental chemicals active as human antiandrogens potentiate a feminising effect of oestrogen in fish. *Aquat. Toxicol.*, 168, 48-59 (2015).
- Lee, O., Green, J.M. and Tyler, C.R. Transgenic fish systems and their application in ecotoxicology. *Crit. Rev. Toxicol.*, 45, 124-141 (2015).



- Miyagawa, S. and Iguchi, T. Epithelial estrogen receptor intrinsically mediates squamous differentiation in the mouse vagina. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 112, 12986-12991 (2015).
- Miyagawa, S. and Iguchi, T. Pten in mouse vagina. *Oncoscience*, 12, 749-750 (2015).
- Miyagawa, S., Lange, A., Tohyama, S., Ogino, Y., Mizutani, T., Kobayashi, T., Tatarazako, N., Tyler, C.R., and Iguchi, T. Characterization of *Oryzias latipes* glucocorticoid receptors and their unique response to progestins. *J. Appl. Toxicol.*, 35, 302-309 (2015).
- Miyagawa, S., Sato, M., Sudo, T., Yamada, G. and Iguchi, T. Unique roles of estrogen-dependent Pten control in epithelial cell homeostasis of mouse vagina. *Oncogene*, 34, 1035-1043 (2015).
- Miyagawa, S., Yatsu, R. and Iguchi, T. Environmental control on sex differentiation in reptiles. In *Reproductive and Developmental Strategies: the Continuity of Life. Part 2: Diversity in Sex Differentiation*, Springer. (in press).
- Miyagawa, S., Yatsu, R., Kohno, S., Doheny, B.M., Ogino, Y., Ishibashi, H., Katsu, Y., Ohta, Y., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. Identification and characterization of the American alligator androgen receptor and the intriguing role of its splice variant. *Endocrinology*, 156, 2795-2806 (2015).
- Miyakawa, H., Sato, T., Colbourne, J.K. and Iguchi, T. Ionotropic glutamate receptors mediate inducible defense in the water flea *Daphnia pulex*. *PLoS ONE*, 10(3), e0121324 (2015).
- Miyakawa, H., Sugimoto, N., Kohyama, T.I., Iguchi, T. and Miura, T. Repeated colonization leads to intra-specific variations in reaction norms of predator-induced polyphenism in the water flea *Daphnia pulex*. *Ecol. Res.*, 30, 705-713 (2015).
- Mohapatra, S., Chkraborty, T., Miyagawa, S., Zhou, L., Ohta, K., Iguchi, T. and Nagahama, Y. Steroid responsive regulation of IFN $\gamma$ 2 alternative splicing and its possible role in germ cell proliferation in medaka. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 400, 61-70 (2015).
- Nakajima, T., Tanaka, M., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. Neonatal ER $\beta$  is important in the permanent inhibition of epithelial cell proliferation in the female mouse uterus. *Endocrinology*, 156, 3317-3328 (2015).
- Nakamura, A., Takanobu, H., Tamura, I., Yamamuro, M., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Fish multi-generation test with preliminary short-term reproduction assay for estrone using Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J. Appl. Toxicol.*, 35, 11-23 (2015).
- Oka, K., Hang, A., Okada, D., Iguchi, T., Baker, M.E. and Katsu, Y. Allosteric role of the amino-terminal A/B domain on corticosteroid transactivation of gar and human glucocorticoid receptors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 154, 112-119 (2015).
- Orton, F. and Tyler, C.R. Do hormone-modulating chemicals impact on reproduction and development of wild amphibians? *Biol. Rev.*, 90, 1100-1117 (2015).
- Pickford, D.B., Jones, A., Velez-Pelez, A., Orton, F., Iguchi, T., Mitsui, N. and Tooi, O. Screening breeding sites of the common toad (*Bufo bufo*) in England and Wales for evidence of endocrine disrupting activity. *Excotoxicol. Environ. Safety*, 117, 7-19 (2015).
- Pountney, A., Filby, A.L., Thomas, G.O., Simpson, V.R., Chadwick, E.A., Stevens, J.R. and Tyler, C.R. High liver content of polybrominated diphenyl ether (PBDE) in otters (*Lutra lutra*) from England and Wales. *Chemosphere*, 118, 81-86 (2015).
- Rolshausen, G., Phillip, D.A., Beckles, D.M., Akbari, A., Ghoshal, S., Hamilton, P.B., Tyler, C.R., Scarlett, A.G., Ramnarine, I., Bentzen, P. and Hendry, A.P. Do stressful conditions make adaptation difficult? Guppies in the oil-polluted environments of southern Trinidad. *Evol. Appl.*, 8(9), 854-870 (2015).
- Song, L., Vijver, M.G., Peijnenburg, W.J., Galloway, T.S. and Tyler, C.R. A comparative analysis on the *in vivo* toxicity of copper nanoparticles in three species of freshwater fish. *Chemosphere*, 139, 181-189 (2015).
- Spirhantzlova, P., Leleu, M., Sébillot, A., Lemkine, G.F., Iguchi, T., Demeneix, B.A. and Tindall, A.J. Oestrogen reporter transgenic medaka for non-invasive evaluation of aromatase activity. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, 179, 64-71 (2015).
- Tohyama, S., Miyagawa, S., Lange, A., Ogino, Y., Mizutani, T., Tatarazako, N., Katsu, Y., Ihara, M., Tanaka, H., Ishibashi, H., Kobayashi, T., Tyler, C.R. and Iguchi, T. Understanding the molecular basis for differences in responsiveness of fish estrogen receptor subtypes to

environmental estrogens. *Environ. Sci. Technol.*, 49, 7439-7447 (2015).

- Toyota, K., Miyakawa, H., Hiruta, C., Furuta, K., Ogino, Y., Shinoda, T., Tatarazako, N., Miyagawa, S., Shaw, J.R. and Iguchi, T. Methyl farnesoate synthesis is necessary for the environmental sex determination in the water flea *Daphnia pulex*. *J. Insect Physiol.*, 80, 22-30 (2015).
- Toyota, K., Miyakawa, H., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Ogino, Y., Tatarazako, N., Miyagawa, S. and Iguchi, T. NMDA receptor activation on the upstream of methyl farnesoate signaling for short-day induced male offspring production in water flea *Daphnia pulex*. *BMC Genomics*, 16, 186 (2015).
- Toyota, K., Miyagawa, S., Ogino, Y. and Iguchi, T. 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 (2016).
- Toyota, K., Tatarazako, N. and Iguchi, T. Environmental control on sex differentiation in *Daphnia*. In *Reproductive and Developmental Strategies: the Continuity of Life. Part 2: Diversity in Sex Differentiation*. Springer. (in press).
- Verbruggen, B., Bickley, L.K., Santos, E.M., Tyler, C.R., Stentiford, G.D., Bateman, K.S. and van Aerle, R. *De novo* assembly of the *Carcinus maenas* transcriptome and characterization of innate immune system pathways. *BMC Genomics*, 16, 458 (2015).
- Yatsu R., Miyagawa S., Kohno S., Saito S., Ogino Y, Katsu Y., Ohta Y., Tominaga M., Guillette Jr LJ. and Iguchi T. TRPV4 associates environmental temperature and sex determination in the American alligator. *Sci. Rep.*, 5, 18581 (2015).

## 2016

- Chakraborty T., Zhou LY., Chaudhari A., Iguchi T. and Nagahama Y. *Dmy* initiates masculinity by altering *Gsdf/Sox9a2/Rspo1* expression in medaka (*Oryzias latipes*). *Sci. Rep.*, 6, 19480 (2016).
- Ogino, Y., Kuraku, S., Ishibashi, H., Sumiya, E., Miyagawa, S., Matsubara, H., Yamada, G., Baker, M.E. and Iguchi, T. Neofunctionalization of androgen receptor by gain-of-function mutations in teleost fish lineage. *Mol. Biol. Evol.*, 33, 228-244 (2016).
- Sumiya, E., Ogino, Y., Toyota, K., Miyakawa, H., Miyagawa, S. and Iguchi, T. Neverland regulates embryonic molts through the regulation of ecdysteroids synthesis in the water flea *Daphnia magna*. *J. Appl. Toxicol.*, (in press)
- Terauchi, K., Shigeta, Y., Iguchi, T. and Sato, T. Role of Notch signaling in granulosa cell proliferation and polyovular follicle induction during folliculogenesis in the mouse ovary. *Cell Tissue Res.* (in press)
- Tohyama S., Miyagawa S., Lange A., Ogino Y, Mizutani T., Ihara M., Tanaka H., Tatarazako N., Kobayashi T., Tyler CR, and Iguchi T. Evolution of estrogen receptors in ray-finned fish and their comparative responses to estrogenic substances. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, (in press)
- Toyota, K., Hiruta, C., Ogino, Y., Miyagawa, S., Okamura, T., Onishi, Y., Tatarazako, N., and Iguchi, T. Comparative developmental staging of the female and male water fleas *Daphnia pulex* and *Daphnia magna* during embryogenesis. *Zool. Sci.*, 33, 31-37 (2016).
- Yatsu R., Miyagawa S., Kohno S., Parrott BB, Yamaguchi K., Ogino Y., Miyakawa H., Lowers RH, Shigenobu S., Guillette Jr LJ, and Iguchi T. RNA-seq analysis of the gonadal transcriptome during *Alligator mississippiensis* temperature-dependent sex determination and differentiation. *BMC Genomics*, 17, 77 (2016).

## CORE PROJECT THREE

## 2010

- Katsiadaki, I., Williams, T.D., Ball, J.S., Bean, T.P., Sanders, M.B., Wu, H., Santos, E.M., Brown, M.M., Baker, P., Ortega, F., Falciani, F., Craft, J.A., Tyler, C.R., Viant, M.R. and Chipman, J.K. Hepatic transcriptomic and metabolomic responses in the stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) exposed to ethinyl-estradiol. *Aquat. Toxicol.*, 97, 174-187 (2010).
- van Aggelen, G., Ankley, G.T., Baldwin, W.S., Bearden, D.W., Benson, W.H., Chipman, J.K.,

Collette, T.W., Craft, J.A., Denslow, N.D., Embry, M.R., Falciani, F., George, S.G., Helbing, C.C., Hoekstra, P.F., Iguchi, T., Kagami, Y., Katsiadaki, I., Kille, P., Liu, L., Lord, P.G., McIntyre, T., O'Neill, A., Osachoff, H., Perkins, E.J., Santos, E.M., Skirrow, R.C., Snape, J.R., Tyler, C.R., Versteeg, D., Viant, M.R., Volz, D.C., Williams, T.D. and Yu, L. Integrating omic technologies into aquatic ecological risk assessment and environmental monitoring: Hurdles, achievements and future outlook. *Environ. Health Perspect.*, 118, 1-5 (2010).

## 2011

- Aoki, K., Harris, C., Katsiadaki, I. and Sumpter, J. Evidence suggesting that DBP has anti-androgenic effects in fish. *Environ. Toxicol. Chem.*, 30(6), 1338-1345 (2011).
- Katsiadaki, I. Guidance document on the androgenised female stickleback screen, OECD series on Testing and Assessment: Ecotoxicity Testing, No 148, 47p. OECD Series on Testing and Assessment: Ecotoxicity Testing, No 148, 47. (2011).
- Katsiadaki, I. Validating a sexual development test using the 3-spined stickleback for addressing the 3Rs in fish toxicity testing, Final Report for the NC3Rs, London, UK, 7. (2011).
- Katsiadaki, I. and Sebire, M. Comparison of the Androgenised Female Stickleback Screen (AFSS) with other bioassays for detecting anti-androgens, Final Report for the OECD (on behalf of Defra), Paris, France, 62. (2011).
- Katsiadaki, I. and Sebire, M. Sexual behavior in fish, In: *Social and Reproductive Behaviors, Encyclopedia of Fish Physiology*, Anthony P. Farrell (Editor-in-Chief), Academic Press, San Diego, 656-661 (2011).
- Macnab, V., Scot, A.P., Katsiadaki, I. and Barber, I. Variation in the reproductive potential of *Schistocephalus* infected male sticklebacks is associated with 11-ketotestosterone titre. *Horm. Behav.*, 60, 371-379. (2011).
- Pottinger, T.G., Cook, A., Jürgens, M.D., Rhodes, G., Katsiadaki, I., Balaam, J.L., Smith, A.J. and Matthiessen, P. Effects of sewage effluent remediation on body size, somatic RNA: DNA ratio, and markers of chemical exposure in three-spined sticklebacks. *Environ. Internat.*, 37, 158-169 (2011).
- Pottinger, T.G., Cook, A., Jürgens, M.D., Sebire, M., Henrys, P.A., Katsiadaki, I., Balaam, J.L., Smith, A.J. and Matthiessen, P. Indices of stress in two populations of three-spined sticklebacks are altered by extreme weather events and exposure to waste-water effluent. *J. Fish Biol.*, 79, 256-279 (2011).
- Runnalls, T., Sumpter, J.P., Scott, A.P., Ellis, T. and Katsiadaki, I. Intelligent Ecotoxicology: Progesterones as a test case, Final Report for Defra, London, UK, 72. (2011).
- Sebire, M., Katsiadaki, I., Taylor, N.G.H., Maack, G. and Tyler, C.R. Short-term exposure to a treated sewage effluent alters reproductive behaviour in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquat. Toxicol.*, 105, 78-88. (2011).
- Williams, TD, Turan, N., Diab, A.M., Wu, H., Mackenzie, C., Bartie, K.L., Hrydziusko, O., Lyons, B.P., Stentiford, G.D., Herbert, M.J., Abraham, K.J., Katsiadaki, I., Leaver, M.J., Taggart, J.B., George, S.G., Viant, M.R., Chipman J.K. and Falciani F. Towards a system level understanding of non-model organisms sampled from the environment: A network biology approach. *PLoS Comput. Biol.*, 7(8), e1002126 (2011).

## 2012

- Katsiadaki, I., Sanders, M.B., Henrys, P.A., Scott, A.P., Matthiessen, P. and Pottinger, T.G. Field surveys reveal the presence of anti-androgens in an effluent-receiving river using stickleback-specific biomarkers. *Aquat. Toxicol.*, 122-123, 75-85 (2012).
- Zapater, C., Chauvigné, F., Scott, A.P., Gómez, A., Katsiadaki, I. and Cerdà, J. Follicle-stimulating hormone triggers progestin production in gilthead seabream primary ovarian follicles. *Biol. Reprod.*, 87(5), 111-113 (2012).

## 2013

- Askem, C., Wortham, R., Smith, A., Morris, S. and Hutchinson, T.H. Determination of the effects of organic solvents on embryo development in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*). Cefas report for Defra project CB0467, 18. (2013).

- Björkblom, C., Mustamäki, N., Olsson, P.E., Katsiadaki, I. and Wiklund, T. Assessment of reproductive biomarkers in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) from sewage effluent recipients. *Environ. Toxicol.*, 28(4), 229-237 (2013).
- Bourlat, S.J., Borja, A., Gilbert, J., Taylor, M.I., Davies, N., Weisburg, S.B., Griffith, J.F., Lettieri, T., Field, D., Benzie, J., Glockner, F.O., Rodriguez-Ezpeleta, N., Faith, D.P., Bean T.P. and Obst, M. Genomics in marine monitoring: new challenges in assessing marine health status. *Marine Pollut. Bull.*, 74, 19-31 (2013).
- Kwok, A., Lyons, B.P., Hodges, N.J., Bean, T.P. Cryopreservation and storage of mussel (*Mytilus* spp.) haemocytes for latent analysis by Comet assay. *Mutation Res.*, 750, 86-91 (2013).
- Lorna, J., Dallas, L.J., Bean, T.P., Turner, A., Lyons, B.P., Jha, A.N. Oxidative DNA damage may not mediate Ni-induced genotoxicity in marine mussels: Assessment of genotoxic biomarkers and transcriptional responses of key stress genes. *Mutation Res.*, 754, 22–31 (2013).
- Nowak, B., Cadoret, K., Feist, S.F. and Bean, T.B. Laser-capture dissection and immunohistochemistry reveals chloride and mucous-cell specific gene expression in gills of seawater acclimated Atlantic salmon *Salmo salar*. *J. Fish Biol.*, 83, 1459-1467 (2013).
- Okuhata, H., Ninagawa, M., Takemoto N., Ji, H., Miyasaka, H., Iwamoto, A., Nagae, M., Ishibashi, Y. and Arizono, K. Phytoremediation of 4,4'-thiodiphenol (TDP) and other bisphenol derivatives by *Portulaca oleracea* cv. *J. Biosci. Bioengineer.*, 115, 55-57 (2013).
- Pottinger, T.G., Katsiadaki, I., Jolly, C., Sanders, M., Mayer, I., Scott, A.P., Morris, S., Kortenkamp, A. and Scholze, M. Anti-androgens act jointly in suppressing spiggin concentrations in androgen-primed female three-spined sticklebacks – Prediction of combined effects by concentration addition. *Aquat. Toxicol.*, 140-141, 145-156 (2013).
- Sanders, M.B., Bean, T.P., Hutchinson, T.H., and Le Quesne, W.J.F. Juvenile king scallop, *Pecten maximus*, is potentially tolerant to low levels of ocean acidification when food is unrestricted. *PLoS ONE*, 8(9), e74118 (2013).
- Santos, E.M., Hamilton, P.B., Coe, T.S., Ball, J.S., Cook, A.C., Katsiadaki, I. and Tyler, C.R. Population bottlenecks, genetic diversity and breeding ability of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) from three polluted English rivers. *Aquat. Toxicol.*, 142, 264-271 (2013).
- Tasker, J., Veauvy, C., Morris, S. and Hutchinson, T.H. Determination of the effect of diet on the growth and reproduction of the freshwater gastropod, *Lymnaea stagnalis*. CEFAS report for Defra project CB0467, 35. (2013).
- Veauvy, C., Minardi, D., Tasker, J., Morris, S. and Hutchinson, T.H. Determination of the effects of methanol and triethylene glycol solvents on the growth and reproduction of the gastropod mollusc (*Lymnaea stagnalis*). CEFAS report for Defra project CB0467, 66. (2013).

## 2014

- Abe, R., Watanabe, H., Yamamuro, M., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Establishment of a short-term *in vivo* screening method for detecting chemicals having juvenile hormone activity using adult *Daphnia magna*. *J. Appl. Toxicol.*, 35, 75-82 (2014).
- Knag, A.C., Sebire, M., Mayer, I., Meier, S., Renner, P. and Katsiadaki, I. *In vivo* endocrine effects of naphthenic acids in fish. *Chemosphere*, 93, 2356–2364 (2014).
- Nakamura, A., Takanobu, H., Tamura, I., Yamamuro, M., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Fish multi-generation test with preliminary short-term reproduction assay for estrone using Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J. Appl. Toxicol.*, 35, 11-23 (2014).
- Nakamura, A., Takanobu, H., Tamura, I., Yamamuro, M., Iguchi, T. and Tatarazako, N. Verification of responses of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) to anti-androgens, vinclozolin and flutamide, in short-term assays. *J. Appl. Toxicol.*, 34, 545-553 (2014).
- Vogeler, S., Galloway, T.S., Lyons, B.P. and Bean, T.P. The nuclear receptor gene family in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, contains a novel subfamily group. *BMC Genomics*, 15, 369 (2014).
- Wernersson, A.S., Carere, M., Maggi, C., Tusil, P., Soldan, P., James, A., Sanchez, W., Broeg, K., Kammann, U., Buchinger, S., Katsiadaki, I., Lyons, B.P., Messiaen, M., Clayton, H., Lettieri, T., Carvalho, R.N., Gawlik, B.M., Dulio, V., Hollert, H., Di Paolo, C., Brack, W. and Reifferscheid, G. Technical Report: Technical Report on Aquatic Effect-Based Monitoring Tools. European

Commission. (2014).

## 2015

- Ducrot, V., Askem, C., Azam, D., Brettschneider, D., Brown, R., Charles, S., Coke, M., Collinet, M., Delignette-Muller, M.I., Forfait-Dubuc, C., Holbech, H., Hutchinson, T., Jach, A., Kinnberg, K.I., Lacoste, C., Le Page, G., Matthiessen, P., Oehlmann, J., Rice, L., Roberts, E., Ruppert, K., Elphinstone Davis, J., Veaucy, C., Weltje, L., Wortham, R. and Lagadic, L. Development and validation of an OECD reproductive toxicity test guideline with the pond snail *Lymnaea stagnalis* (Mollusca, Gastropoda). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 70, 605-614 (2015).
- Prokkola, J.M., Katsiadaki, I., Sebire, M., Elphinstone-Davis, J., Pausio, S., Nikinmaa, M. and Leder, E.H. 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, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 124, 96-104 (2015).
- Sebire, M., Davis, J.E., Hatfield, R., Winberg, S. and Katsiadaki, I. Prozac affects stickleback nest quality without altering androgen, spiggin or aggression levels during a 21-day breeding test. *Aqua. Toxicol.*, 168, 78-89 (2015).

## CORE PROJECT FOUR

## 2010

- Aoki, J., Nagae, M., Takao, Y., Hara, A., Lee, Y.D., Yeo, I.K., Lim, B.S., Park, C.B. and Soyano, K. Survey of contamination of estrogenic chemicals in Japanese and Korean coastal waters using the wild grey mullet (*Mugil cephalus*). *Sci. Total Environ.*, 408, 660-665 (2010).
- Jones H.S., Panter G.H., Hutchinson T.H. and Chipman J.K. Oxidative and conjugative xenobiotic metabolism in zebrafish larvae *in vivo*. *Zebrafish*, 7, 23-30 (2010).
- Kobayashi, T. *In vitro* germ cell differentiation during sex differentiation in a teleost fish. *Int. J. Devel. Biol.*, 54, 105-111 (2010).
- Nagae, M., Takao, Y., Ohkubo, N., Matsubara, T. and Soyano, K. Estrogenic activity in estuaries by measuring serum vitellogenin concentration of Japanese male common goby in northwestern part of Kyushu. pp 205-213, In *Coastal Environmental and Ecosystem Issues of the East China Sea*. (eds. Ishimatsu, A. and Lie H.-J.). Nagasaki University/TERRAPUB, Tokyo. (2010).
- Nakamoto, M., Fukasawa, M., Orii, S., Shimamori, K., Maeda, T., Suzuki, A., Matsuda, M., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Shibata, N. The cloning and expression of medaka cholesterol side chain cleavage cytochrome P450(P450scc) during gonadal development. *Devel Growth and Different.*, 52, 385-395 (2010).
- Panter G.H., Hutchinson T.H., Hurd K.S., Bamforth J., Stanley R.D., Wheeler J.R. and Tyler C.R. Effects of a weak oestrogenic active chemical (4-*tert*-pentylphenol) on pair-breeding and F1 development in the fathead minnow. *Aquat. Toxicol.*, 97, 314-323 (2010).
- Park, C.B., Aoki, J., Lee, J.S., Nagae, M., Lee Y.D., Sakakura, Y., Hagiwara, A. and Soyano, K. The Effects of 17 $\beta$ -estradiol on various reproductive parameters in the hermaphrodite fish, *Kryptolebias marmoratus*. *Aquat. Toxicol.*, 96, 273-279 (2010).
- Paull, G.C., Filby, A.L., Giddins, H.G., Coe, T.S., Hamilton, P.B. and Tyler, C.R. Dominance hierarchies in zebrafish (*Danio rerio*) and their relationship with reproductive success. *Zebrafish*, 7, 109-117 (2010).
- Schmitt H., Boucard T., Garric J., Jensen J., Parrott J., Péry A., Römbke J., Straub J.O., Hutchinson T.H., Sánchez-Argüello P., Wennmalm A. and Duis K. Recommendations on the environmental risk assessment of pharmaceuticals: Effect characterization. *Integ. Environ. Assess. Manage.*, 6, 588-602 (2010).
- Soyano, K., Aoki, J., Itashiki, Y., Park, C.B., Nagae, M., Takao, Y., Lee, Y.D., Yeo, I.K. and Zhong, J. Contaminations by endocrine disrupting chemicals in coastal waters of the East China Sea. pp 215-226, In *Coastal Environmental and Ecosystem Issues of the East China Sea*. (eds. Ishimatsu, A. and Lie, H.-J.). Nagasaki University/TERRAPUB, Tokyo (2010).
- Sudhakumari, C.C., Senthilkumaran, B., Raghuvier, K., Wang, D.S., Kobayashi, T., Kagawa, H., Krishnaiah, C., Dutta-Gupta, A. and Nagahama, Y. Dimorphic expression of tryptophan

hydroxylase in the brain of XX and XY Nile tilapia during early development. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 166, 320-329 (2010)

Takao, Y., Kuwahara, K., Nagae, M. and Soyano, K. Relationship between concentration of chemical substances in estuarine sediments and concentration of vitellogenin in mudskipper (*Periophthalmus modestus*) and common goby (*Acanthogobius flavimanus*) serum. pp 191-204, In *Coastal Environmental and Ecosystem Issues of the East China Sea*. (eds. Ishimatsu, A. and Lie, H.-J.). Nagasaki University/TERRAPUB, Tokyo (2010).

Wang, D.S., Zhou, L.Y., Kobayashi, T., Matsuda, M., Shibata, Y., Sakai, F. and Nagahama, Y. Doublesex-and Mab-3-Related Transcription Factor-1 repression of aromatase transcription, a possible mechanism favoring the male pathway in tilapia. *Endocrinology*, 151, 1331-1340 (2010).

Zhang, W.L., Zhou, L.Y., Senthilkumaran, B., Huang, B.F., Sudhakumari, C.C., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Wang, D.S. Molecular cloning of two isoforms of 11 $\beta$ -hydroxylase and their expressions in the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 165, 34-41 (2010).

## 2011

Aoki, J., Hattuyama, A., Hiramatsu, N. and Soyano, K. Effects of ethynylestradiol on vitellogenin synthesis and sex differentiation in juvenile grey mullet (*Mugil cephalus*) persist after long-term exposure to a clean environment. *Comp. Biochem. Physiol.*, 154C, 346-352 (2011).

Celander, M., Goldstone, J., Denslow, N., Iguchi, T., Kille, P., Meyerhoff, R., Smith, B., Hutchinson, T.H. and Wheeler, J.R. Species extrapolation for the 21st century. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30, 52-63 (2011).

Murata, R., Karimata, H., Kobayashi, Y., Kishimoto, K., Kimura, M., Kobayashi, T., Soyano, K. and Nakamura, M. Differentiation of steroid-producing cells during ovarian differentiation in the protogynous Malabar grouper, *Epinephelus malabaricus*. *Int. J. Devel. Biol.*, 55, 619-625 (2011).

Solomon Kiros, Aoki, J. and Soyano, K. Annual changes in ovarian development and sex steroid levels in cultured female dojo loach *Misgurnus anguillicaudatus*. *Aquacult. Sci.*, 59, 19-28 (2011).

Solomon Kiros, Aoki, J., Park, C. B. and Soyano, K. Annual changes in testicular development and plasma sex steroids in the captive male dojo loach *Misgurnus anguillicaudatus*. *Ichthyol. Res.*, 58, 217-224 (2011).

Wu, M. Q., Hong, L., Luo, W., Hiramatsu, N., Aoki, J., Soyano, K., Itashiki, Y., Zhong, J. and Hara, A. Evaluation of environmental estrogenic activity in the Yangtze River estuary: utilization of vitellogenin production in red lip mullet. *Aquacult. Sci.*, 59, 65-73 (2011).

## 2012

David, R.M., Jones, H.S., Panter, G.H., Winter, M.J., Hutchinson, T.H. and Chipman, K.J. Interference with xenobiotic metabolic activity by the commonly used vehicle solvents dimethylsulfoxide and methanol in zebrafish larvae but not *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 88, 912-917 (2012).

Jones, H.S., Trollope, H.T., Hutchinson, T.H., Panter, G.H. and Chipman, K.J. Metabolism of ibuprofen in zebrafish larvae. *Xenobiotica*, 42, 1069-1075 (2012).

Nakamoto, M., Fukasawa, M., Tanaka, S., Shimamori, K., Suzuki, A., Matsuda, M., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Shibata, N. Expression of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (hsd3b), star and ad4bp/sf-1 during gonadal development in medaka (*Oryzias latipes*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 176, 222-230 (2012).

Yan, H., Ijiri, S., Wu, Q., Kobayashi, T., Li, S., Nakaseko, T., Adachi, S. and Nagahama, Y. Expression patterns of gonadotropin hormones and their receptors during early sexual differentiation in Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. *Biol. Reprod.*, 87, 1-11 (2012).

## 2013

Hutchinson, T.H., Odum, J. and Gourmelon, A. Application of the OECD conceptual framework for assessing the human health and ecological effects of endocrine disrupters. In: *Endocrine Disrupters: Hazards Testing & Assessment Methods* (Editor – Matthiessen, P.M.), Wiley. pp

341-372 (2013).

Kobayashi, T. Chapter XIII. Molecular mechanisms of gonadal sex differentiation and sex-reversal in fish: Tilapia and Medaka. In *Sexual Plasticity and Gametogenesis in Fishes*, edited by B. Senthilkumaran. Nova Science Publishers, Inc. New York, pp.203-220 (2013).

Park, C.-B., Soyano, K., Kiros, S., Kitamura, T., Minamiyama, M. and Suzuki, Y. Transient effects of methyltestosterone injection on different reproductive parameters of the hermaphrodite fish *Kryptolebias marmoratus*. *Ecotoxicology*, 22, 1145-1154 (2013).

Paul-Prasanth, B., Bhandari, R.K., Kobayashi, T., Horiguchi, R., Kobayashi, Y., Nakamoto, M., Shibata, Y., Sakai, F., Nakamura, M. and Nagahama, Y. Estrogen oversees the maintenance of the female genetic program in terminally differentiated gonochorists. *Sci. Rep.*, 3, 2862 (2013).

#### 2014

Arnold, K.E., Boxall, A.B.A., Brown, A.R., Cuthbert, R.J., Gaw, S., Hutchinson, T.H., Jobling, S., Madden, J.C., Metcalfe, C.D., Naidoo, V., Shore, R.F., Smits, J.E., Taggart, M.A. and Thompson, H.M. Assessing the exposure risk and impacts of pharmaceuticals in the environment on individuals and ecosystems. *Biol. Lett.*, 9, 20130492 (2014).

Guan, G., Yi, M., Kobayashi, T., Hong, Y. and Nagahama, Y. A syntenic region conserved from fish to mammalian X chromosome. *Int. J. Evol. Biol.*, 2014, 873935 (2014).

Hoire, Y., Shimizu, A., Adachi, S. and Kobayashi, T. Expression and localization of gonadotropic hormone subunits (Gpa, Fshb, and Lhb) in the pituitary during gonadal differentiation in medaka. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 204, 173-180 (2014).

Horie, Y. and Kobayashi, T. Relationships between gonadal and gonadotrophic differentiation during early gonadal sex differentiation in several strains from the southern population of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J. Exp. Zool. Part A*, 321, 472-477 (2014).

Hutchinson, T.H., Lyons, B.P., Thain, J.E. and Law, R.J. Evaluating legacy contaminants and emerging chemicals in marine environments using adverse outcome pathways and biological effects-directed analysis. *Marine Pollut. Bull.*, 74, 517-525 (2014).

#### 2015

Horie, Y. and Kobayashi, T. Gonadotrophic cells and gonadal sex differentiation in medaka: characterization of several northern and southern strains. *J. Exp. Zool., Part A*, 323, 392-397 (2015).

Kaneko, H., Ijiri, S., Kobayashi, T., Izumi, Y., Kuramochi, Y., Wang, D.S., Mizuno, S. and Nagahama, Y. Gonadal soma-derived factor (gsdf), a TGF-beta superfamily gene, induces testis differentiation in the teleost fish, *Oreochromis niloticus*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 415, 87-99 (2015).

Kobayashi, T., Kumakura, M., Yoshie, S., Sugishima, T. and Horie, Y. Dynamics of testis-ova in a wild population of Japanese pond frogs, *Rana nigromaculata*. *J. Exp. Zool., Part A*, 323 (2), 74-79 (2015).

Nakamura, M., Nozu, R., Ijiri, S., Kobayashi, T., Hirai, T., Yamaguchi, Y., Seale A., Lerner, D.T. and Grau, E.G. Sexual characteristics of high-temperature sterilized male Mozambique tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Zool. Lett.*, 1, 21 (2015).

## 付属資料 11 委員名簿

### 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会

(敬称略)

氏名	所属・役職	在任期間
有田芳子	主婦連合会 会長・環境部長	H22～
井口泰泉	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 教授	H22～
上路雅子	日本植物防疫協会 理事長	H22～
河野博子	読売新聞 編集委員	H22～H24
○ 北野大	淑徳大学 人文学部 教授	H22～
鬼沢良子	環境カウンセラー	H27～
崎田裕子	ジャーナリスト・環境カウンセラー	H22～H26
佐藤洋	国立環境研究所 理事	H22～H23
庄野文章	日本化学工業協会 常務理事	H22～
白石寛明	国立環境研究所 環境リスク研究センター フェロー	H22～
遠山千春	東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センター 健康・環境医工学部門 教授	H22～
田辺信介	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 特別荣誉教授	H22～
永沼章	東北大学大学院 薬学研究科 教授	H24～
西川秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長	H22～
森千里	千葉大学大学院 医学研究院 環境生命医学 教授	H22～H24
渡邊信	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 教授	H22

○：座長



EXTEND2010 野生生物の生物学的知見研究検討部会

(敬称略)

氏名	所属・役職	在任期間
岩松鷹司	愛知教育大学 名誉教授	H22～H23
門上希和夫	北九州市立大学 国際環境工学部 教授	H24～
川合眞一郎	甲子園大学 栄養学部 フードデザイン学科 特認教授	H24～
五箇公一	国立環境研究所 生物・生態系環境研究センター 主席研究員	H24～
高村典子	国立環境研究所 生物・生態系環境研究センター 研究センター長	H23
○ 田辺信介	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 特別名誉教授	H22～ H23 から座長
椿宜高	京都大学 名誉教授	H22～
花里孝幸	信州大学 山岳科学総合研究所 山地水域環境保全学部門 教授	H22
村田幸雄	財団法人 世界自然保護基金ジャパン シニアオフィサー	H22～H24
○ 渡邊信	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 教授	H22 H22 まで座長

○：座長

EXTEND2010 基盤的研究企画評価検討部会

(敬称略)

氏名	所属・役職	在任期間
井口泰泉	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 教授	H22～
奥野泰由	社団法人 日本化学工業協会 新規課題対応ワーキング グループ 主査	H22～H24
小山次朗	鹿児島大学 水産学部 海洋資源環境教育研究センター長 教授	H22～
○ 佐藤洋	東北大学 医学部 環境保健医学分野 教授	H22～H23 H23 まで座長
遠山千春	東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センター 健康・環境医工学部門 教授	H22～
○ 永沼章	東北大学大学院 薬学研究科 教授	H22～ H24 から座長
萩野哲	住化テクノサービス株式会社 環境科学センター 環境生態部 部長	H22～H23
山田智也	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 研究グループ 上席研究員	H25～
渡辺知保	東京大学大学院 医学系研究科 国際保健学専攻 人類生態学分野 教授	H22～

○ : 座長

EXTEND2010 作用・影響評価検討部会

(敬称略)

氏名	所属・役職	在任期間
井口泰泉	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域 教授	H22～
小山次朗	鹿児島大学 水産学部 海洋資源環境教育研究センター 教授	H24～
齋藤昇二	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 化学品評価グループ 上席研究員	H22～H25
白石寛明	国立環境研究所 環境リスク研究センター フェロー	H22～
菅谷芳雄	国立環境研究所 環境リスク研究センター 化学物質審査オフィス オフィスマネージャー	H22～
○ 遠山千春	東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センター 健康・環境医工学部門 教授	H22～
原彰彦	北海道大学大学院 水産科学研究院 海洋応用生命科学部門 増殖生物学分野 名誉教授	H22～
藤井一則	水産総合研究センター 経営企画部 評価企画課長	H22～
藤澤卓生	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 環境科学グループ 上席研究員	H26～

○：座長

---

化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－

平成28年6月発行

環境省総合環境政策局環境保健部環境安全課

〒100-8975 東京都千代田区霞が関1丁目2番2号

TEL: 03-3581-3351 (内線 6365) FAX: 03-3580-3596 E-mail: ehs@env.go.jp