

国立環境研究所特別研究報告

Report of Special Research from the National Institute for Environmental Studies, Japan

SR - 71 - 2006

内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類の
リスク評価と管理プロジェクト
(終了報告)

Endocrine Disrupters and Dioxin Research Project

平成13～17年度

FY2001～2005

NIES



独立行政法人 国立環境研究所

NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES

<http://www.nies.go.jp/>

内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類の
リスク評価と管理プロジェクト
(終了報告)

Endocrine Disrupters and Dioxin Research Project

平成 13～17 年度
FY2001～2005

重点特別研究プロジェクト「内分泌かく乱物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理」
(期間 平成 13～17 年度)

プロジェクト責任者：森田昌敏（平成 13～16 年度）

米元純三（平成 17 年度）

プロジェクト幹事：森田昌敏（平成 13～16 年度）

米元純三（平成 17 年度）

報告書編集担当：米元純三

序

本報告書は、平成13～17年度の5カ年にわたって実施された重点特別研究プロジェクト「内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理」の研究成果をとりまとめたものです。

我々は、生活環境中に存在するきわめて多くの化学物質に、様々な媒体を通して、日々曝露されています。1990年代半ばから、これらの化学物質の中にホルモン様の作用をするものがあり、低用量で野生生物の生殖に悪影響を与えることが知られるようになりました。ヒトにおいても、近年、ホルモンに関連する乳ガン、子宮内膜症、精巣ガンなどの疾病が増加しており、これらの化学物質との関連が疑われ、大きな社会的関心をよぶこととなりました。一方、ダイオキシン類は、ゴミの焼却過程で生成・排出され、ゴミ焼却場周辺の汚染が明らかとなり、ダイオキシンの毒性が高いことから、大きな社会問題となりました。このような背景から、内分泌かく乱化学物質やダイオキシン類に対するリスク評価や、的確な管理手法に基づく総合的な環境対策の実施が社会的要請となりました。

このような要請に応えるべく本プロジェクト研究が企画されました。このプロジェクトでは、1) 分析法・生物検定法の高度化、2) 環境動態の解明、3) 野生生物やヒトにおける影響の解明、さらに4) 内分泌かく乱化学物質による汚染や影響を未然に防止するための情報とリスク管理手法の提示および汚染修復技術の開発を行ってまいりました。

本プロジェクトの前半では、特に計測手法および生物検定法の開発・高度化に注力し多くの成果をあげ、プロジェクト中間報告として公表いたしました(SR-56)。これらの成果の一部は、内分泌かく乱化学物質の実態を解明するための新たな研究手段として、いくつかの研究機関や調査機関で実際に利用されています。本報告書では、プロジェクト研究後半の成果を中心に記載いたしました。

多くの成果が挙げられましたが、メカニズム研究では、ダイオキシン類や内分泌かく乱化学物質の作用メカニズムの本態は、性ホルモン受容体、Ahレセプターをはじめとする核内受容体との相互作用、受容体間のクロストーク、それに引き続く遺伝子発現のかく乱にあるとの観点に立って研究を進めました。その結果、有機スズ化合物による巻き貝のインポセックス発症メカニズムへのレチノイドXレセプター(RXR)の関与、ダイオキシンの甲状腺ホルモン低下、水腎症発症へのAhRの関与、関連遺伝子の発現変化、クリティカルウィンドウの存在などを明らかにし、メカニズム解明の端緒を開いた点は特筆すべきことと考えています。本プロジェクトは5年間で終了いたしました。その主要な部分は引き続き環境リスク研究センターの中核研究プロジェクトとして研究が継続されます。本研究成果が、環境中での内分泌かく乱化学物質の挙動解明、影響評価、および対策を進める上で関連する方々のお役に立つならば幸いです。

最後に、研究を進める上で、大学、自治体や民間研究機関の方々に多くのご協力とご助言を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

平成18年12月

独立行政法人 国立環境研究所
理事長 大塚 柳太郎

目 次

| | |
|--|----|
| 1 研究の目的と経緯 | 1 |
| 1.1 研究の背景と経緯 | 1 |
| 1.2 研究の目的と研究のフレーム | 1 |
| 2 研究の成果 | 2 |
| 2.1 分析法・試験法 | 2 |
| 2.1.1 化学計測法 | 2 |
| 2.1.2 生物検定法 | 5 |
| 2.2 環境動態の解明 | 17 |
| 2.2.1 ノニルフェノール関連物質の東京湾における分布と挙動 | 17 |
| 2.2.2 地球規模の汚染ースキッドウォッチ | 18 |
| 2.3 生物影響 | 20 |
| 2.3.1 野生生物への影響 | 20 |
| 2.3.2 有機スズが引き起こす巻貝類のインボセックスの誘導メカニズム | 22 |
| 2.3.3 実験動物を用いた研究 | 24 |
| 2.3.4 ヒトでの研究 | 29 |
| 2.4 総合的対策 | 34 |
| 2.4.1 分解処理技術 | 34 |
| 2.4.2 内分泌かく乱化学物質等のリスク管理と評価のための統合情報システムに関する研究 | 35 |
| 2.5 まとめ | 37 |
| 2.5.1 分析法・試験法 | 37 |
| 2.5.2 環境動態の解明 | 37 |
| 2.5.3 生物影響 | 38 |
| 2.5.4 総合的対策 | 38 |
| [資 料] | |
| I 研究の組織と研究課題の構成 | 41 |
| 1 研究の組織 | 41 |
| 2 研究課題と担当者 | 44 |
| II 研究成果発表一覧 | 46 |
| 1 誌上発表 | 46 |
| 2 口頭発表 | 59 |

1 研究の目的と経緯

1.1 研究の背景と経緯

現代の我々の生活環境中にはきわめて多くの化学物質が存在しているが、その中に内分泌かく乱物質（Endocrine disruptors; 内分泌かく乱化学物質）と呼ばれる一群の化学物質がある。ホルモン受容体に結合したり、ホルモンの合成/代謝系に干渉することを通じて生体システムをみだす物質であり、ダイオキシンもその仲間である。その影響として人に対しては女性の乳ガンや子宮内膜症の増加、男性の前立腺ガンや精巣ガンの増加、あるいは学習能力等知能への悪影響が懸念され、また各種の野生生物において生殖機能障害が内分泌かく乱化学物質の曝露によって引き起こされている指摘がなされている。我が国においても、それらに対する的確なリスク評価と管理の手法に基づく総合的な環境対策の実施が社会的要請となっている。これに対応して、新たな計測手法を用いた問題物質の早期発見、それらの環境動態、環境や生物に対する（人を含む）影響の評価、効果的な対策の総合化に関する研究を実施するものである。

1.2 研究の目的と研究のフレーム

全体の構成は図1に示されるものであり、その内容は以下の通りである。

内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類の総合的対

策をより高度に実施するため、(1) 高感度・迅速分析技術、高精度分析、一斉分析、簡易化、の各側面において、新規の実用分析法の提案を行い、また内分泌かく乱作用についての生物試験法を確立すると共に、未知の環境ホルモン等の探索を行う。(2) 環境動態について、特に環境中での分布、生物濃縮、分解性について定量的評価を提示する。また、(3) ヒト及び生態系への影響について、実験動物の発生生殖、脳行動、免疫系への影響評価や感受性要因について検討を行い、またヒトの生殖器や脳のMRIによる新たな影響解明技術の提案、野生生物の生殖異常に関するデータの拡充を行う。またいくつかの生物種について生殖異常の悪影響の状況を明らかとすると共に、霞ヶ浦、東京湾の2つの場について物質汚染の状況、及び生物影響の状況を明らかとする。(4) 分解処理技術について、汚染土壌の生物利用分解プロセスを用いた処理システムの適用可能性を確立し、最後に、モニタリングデータ、環境動態、影響評価等の各情報を統合化する情報管理・予測システム、の検討を行い、各個別の評価情報の統合化のための手法とデータベース等の可能性を提案するとともに、リスク評価と管理のための体系的な手法を提示する。また合わせて内分泌かく乱物質情報データベース化を行い国内外からの利用に供する。

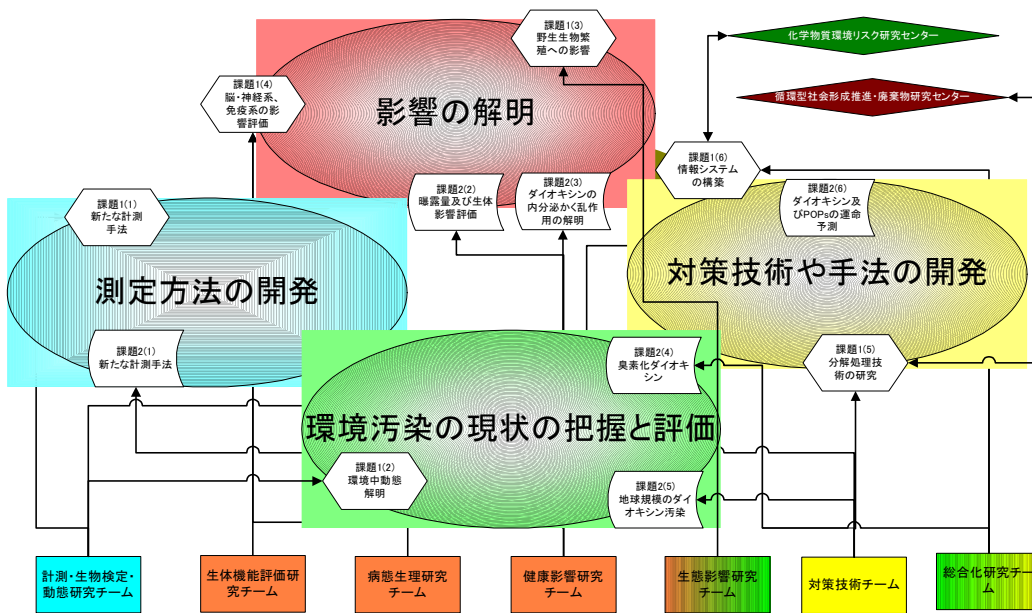


図1 内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理

2 研究の成果

2.1 分析法・試験法

2.1.1 化学計測法

質量分析法を中心として、高感度高精度微量分析法の開発をすすめて、LC/MS/MS法を用いたビスフェノールA、ノニルフェノールあるいはエストラジオール等の女性ホルモン作用を有する物質の抱合体を含む一斉高感度分析法を開発し、環境調査への適用をはかった。ダイオキシン類の分析については、微量分析のための前処理法をはじめとする各種検討を行い、公定法化を進めた。また、リアルタイム、オンサイトモニタリングのための測定装置を開発し、実証試験を行った。

(1) フタル酸エステル、ビスフェノールA(BPA)の尿中代謝産物の分析法の開発とその適用

化学物質のヒトへの健康影響を評価するにあたり、その化学物質への曝露レベルの推計は最も基本的で、必要不可欠な事項である。例えば、フタル酸エステルやBPAは、それぞれ樹脂の可塑剤やポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂の原料として使用され、これら樹脂類が食品容器の材料として多用されてきたこともあって、一般公衆の曝露レベルは環境中濃度から推定されるよりも高い可能性がある。環境中の濃度、個々の食品、食材料レベルでの化学物質の濃度は報告されているものの、実際にヒトの一日の曝露レベルについて十分に明らかにされてこなかった。ヒトに摂取された化学物質は代謝産物として尿などに含まれて排泄されるため、比較的容易に入手できる毛髪、尿などを分析対象とし、曝露量を解析することが可能であればよりヒトの曝露に関連した評価が可能と考えられる。人体曝露を知る上で、尿の分析は意義があると考えられる。そこで、フタル酸エステルとビスフェノールA(BPA)について尿中の代謝産物の分析法の開発を行った。

各種プラスチックの可塑剤として大量に生産・使用されているフタル酸エステル類は、特にその内分泌かく乱作用について様々な研究が行われてきた。ヒト健康影響の評価には曝露レベルの把握が不可欠であり、バイオマーカーを利用した包括的な曝露評価が望まれていた。そこで、国内で最も可塑剤としての使用量の多いフタル酸ジエチルヘキシル(以下DEHP)を対象として、尿中

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の代謝産物の分析法を確立し、尿を用いた曝露評価を試みた。

DEHPの人への投与実験から、DEHPは体内でフタル酸モノエチルヘキシル(MEHP)、フタル酸2-エチル-5-カルボキシペンチル、フタル酸2-エチル-5-オキシヘキシル(MEOHP)およびフタル酸2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル(MEHHP)などに代謝され尿中に排泄されることが知られている。MEHP、MEOHP、MEHHP定量は、内標準物質としてそれぞれの¹³C₄-ラベル体(Cambridge Isotope Laboratories)を用いた。全ての尿試料1mlに対し、一定量の内標準物質、酢酸アンモニウム(pH6.5)250μlとグルクロニダーゼ5μlを加え、37°Cで60分間酵素処理した。これにアンモニア水(pH8.0)3mlを加え、予めアセトニトリル10ml、精製水5mlでコンディショニングした固相抽出カートリッジ(OASIS-MAX 6cc/150mg)に流し入れDEHP代謝産物を保持した。カートリッジを精製水5ml、アセトニトリル5mlで洗浄後、1%ギ酸アセトニトリル5mlで溶出、窒素気流下で濃縮し、精製水200μlで再溶解したものを高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計(HPLC/MS/MS)を用いて測定した。各代謝産物の回収率平均値(n=5)は、尿1mlに対し30ng添加においてはMEHPでは96%(85~104%)、MEOHPでは90%(75~104%)、MEHHPでは90%(87~91%)であり、150ng添加においてはそれぞれ97%(91~105%)、91%(87~98%)、93%(89~96%)であった。尿サンプリングに使用した採尿カップ、ポリプロピレン製ボトル、ポリプロピレン製スピッツいずれの容器からもDEHP代謝産物は検出されなかった。なお、本法による尿中濃度に換算した検出下限はMEHPが0.01ng/ml、MEOHPが0.005ng/ml、MEHHPが0.005ng/mlであり、精度管理用尿サンプルを3回繰り返し測定での相対標準偏差(RSD,%)はMEHPでは2.8%、MEOHPでは5.7%、MEHHPでは6.8%であり、良い再現性が得られた。尿中MEHP、MEHHP、MEOHP濃度の定量は、回収率、測定精度、再現性について満足できる測定法が確立された。

動物実験では、妊娠中の曝露によって生まれてきた仔の発達への影響が特に注目を集めていることから、曝露

評価対象を妊婦とし、首都圏在住の妊婦の尿中に含まれる3種類のDEHP代謝産物(MEHP, MEHHP, MEOHP)の尿中濃度の定量から、DEHP摂取量の評価を試みた。都内某病院に通院する妊婦より提供された尿中MEHP, MEOHP, MEHHP濃度はそれぞれ2.20~29.5ng/ml(中央値9.50ng/ml), 0.23~61.5ng/ml(中央値9.96ng/ml), 1.81~31.2ng/ml(中央値8.63ng/ml)(全てn=42)であった。これを、尿中クレアチニン濃度を用いてクレアチニン1gの排泄量あたりに換算したところ、それぞれ3.27~39.5 μ g/g cre(中央値9.83 μ g/g cre), 1.51~41.0 μ g/g cre(中央値10.4 μ g/g cre), 4.70~26.6 μ g/g cre(中央値10.9 μ g/g cre)(全てn=40)であり、対数正規分布に近似した分布を示し、これら代謝物間に有意な正の相関が見られた。クレアチニン1gあたりの各代謝産物排泄量(ME μ g/g)からDEHP曝露量(μ g/kg/day)の算出は、クレアチニン一日排泄量(CE μ g/kg/day, 18mg/kg/dを仮定), 尿中排泄速度と全消失速度の比(f, MEHP, MEOHP, MEHHPに対しそれぞれ0.024, 0.055, 0.074を仮定)より推定した。尿中のMEHP, MEOHP, MEHHP濃度から推定されたDEHP摂取量はそれぞれ3.45~41.6 μ g/kg/day(中央値 10.4 μ g/kg/day), 0.66~17.9 μ g/kg/day(中央値 4.55 μ g/kg/day), 1.47~8.57 μ g/kg/day(中央値 3.51 μ g/kg/day)(全てn=40)となり、根拠とする代謝物の違いによりDEHP摂取量は3.51~10.4 μ g/kg/dayの範囲と推定された。現時点ではfとしてどのような値を採用すべきか明確ではないため、さまざまな値が用いられている。米国、ドイツおよび日本での既往の尿中MEHPの測定結果に今回採用したf 0.024をあてはめて再計算するとそれぞれ3.14 μ g/kg/day, 10.3 μ g/kg/dayおよび5.48 μ g/kg/dayとなり、本研究で推定したDEHPの摂取量と大きな差は認められなかった。今後、尿中代謝物の測定による定量的な曝露評価の信頼性を高めるためには、詳細な代謝、排泄などの体内動態を明らかにしfの確度をあげる必要があることが指摘される。

ビスフェノールAはある種の曝露条件によっては、低投与量で影響が出るとの報告があり、低用量問題として論議を呼んでいる物質である。ビスフェノールAはグルクロン酸抱合および硫酸抱合をうけて尿中に排泄されるため、曝露量を把握するためにはこれらを合わせて測定する必要がある。尿試料1mlをガラス製遠沈管に採り、 β -グルクロニダーゼ50 μ lを添加し、37°Cで120分間反応

させ、グルクロン酸抱合体からBPAを遊離させた。その後、サロゲート物質を10ng添加し、ジクロロメタン2mlを加えて振とう後、1500rpmで20分間遠心分離を行った。ジクロロメタン相を分取し、窒素を吹き付けて乾固させた。乾固したサンプルはヘキサン2mlを加えて溶解し、コンディショニングを行ったIsolute-NH₂SPEカラムに通した。さらにジクロロメタン:ヘキサン溶液(1:1)8ml, ジクロロメタン:酢酸エチル溶液(1:1)8mlの順でカラムを洗浄し、最後にアセトン8mlでBPAを溶離させた後、アセトンを乾固した。残渣にアセトン100 μ l, BSTFA100 μ lを添加し誘導体化させた後、GC/MS/MSで測定を行った。本法の検出限界はブランク試料測定値の標準偏差の3倍と定義し、尿中濃度に換算して表すと0.38ng/mlであった。尿中濃度が5.3ng/mlの試料の併行精度(n=5)は9%であった。4種類の尿(5~8ng/ml)1mlにBPAを10ng添加し、回収率を求めたところ、回収率は62~124%の範囲にあり、平均値は87%であった。

BPA一日排泄量の個人内変動(日間変動)を23歳から40歳の男女5名から5日間24時間尿をサンプリングしてBPA濃度を測定した。その結果、BPAが検出された3名の一日排泄量の個人内(日間)変動は91%となり、同じ人であっても、日によってBPA摂取量が大きく異なった。男子大学生を対象とした測定の結果、BPA排泄量は<0.21~14 μ g/day(中央値1.2 μ g/day)となった。排泄量に基づいて一日摂取量を推定するにあたっては、BPAは半減期も短く、摂取されたBPAのほとんどが尿中に排泄されることから、24時間尿をサンプルとすることが最良であると考えられるが、24時間尿を採取することは対象者にとっては大きな負担である。また、個人の日常的なBPA摂取量は大きくばらつく。サンプリングを無作為に行い、サンプル数を多くすることで、スポット尿を使用しても集団レベルの一日摂取量の代表値を推定することが可能と考えられる。既往の研究で報告されているスポット尿中BPA濃度をもとに一日排泄尿量を2l, クレアチニン排泄量を1.2gと仮定して日本人の一日BPA摂取量を推定した報告によると、例えば、Brockらの測定値に基づいて推定される摂取量の範囲は0.2~1.0 μ g/day, Imaiらの測定値に基づいて推定される摂取量は0.12~4.6 μ g/day, Hanaokaらの測定値によって推定される摂取量の中央値は1.2 μ g/dayであり、本研究から推定した妊婦56名の一日摂取量である、<0.3~7.9 μ g/day(中央

値 $<2.0\mu\text{g}/\text{day}$) はほぼ同じレベルであった。これらの結果から、現代日本人の BPA 一日摂取量の代表値は $1\sim 2\mu\text{g}/\text{day}$ であると結論できる。妊婦の摂取量は男子学生の摂取量分布より低値側に分布している。このような違いは、おそらく食生活の違いに由来するものと推測される。

(2) ダイオキシン類のオンサイト測定法に関する研究
 一 排ガスのリアルタイムモニタリング手法の開発に関する研究一

ダイオキシン類の主要な発生源は廃棄物焼却施設であり、その焼却炉から排気されるガス中に含まれるダイオキシン量は周辺住民の健康に大きく関わるため、大きな関心を持たれている。焼却施設において、ごみ焼却後の排ガス中にどのくらいのダイオキシンが含まれているのかを連続的にモニタリングし、その計測結果を逐次現場の対応に生かすことは、ダイオキシン対策において非常に有効であると考えられる。本研究では、焼却施設からのダイオキシン類発生の抑制、環境基準値への対応、その研究技術開発における迅速かつ簡易な分析法の必要性から、煙道排ガス中のダイオキシン濃度をオンサイト・オンラインで測定する装置の開発を行った。複数のカラムを組み合わせ、吸着と分離を連続的にを行い、夾雑物の除去とダイオキシン類の濃縮を行うこと、高感度分析や異性体に関する情報の取得のため GC/MS で測定すること、を念頭におき、焼却施設などで排ガスをリアルタイムにモニタリングする手法の開発・改良を行い、現場での応用を目指した。

煙道排ガス中のダイオキシン濃度をオンサイトで測定する全体の概略図を図2に示す。また、本研究で開発したサンプリング装置の概略を図3に示す。装置は、排ガスを吸引し捕集する機能、捕集した排ガスを濃縮加熱脱

離させる機能、脱離したダイオキシン類を夾雑成分と分離用する機能（デュアルオープンガスクロマトグラフ）、そして GC/MS 分析を行う機能など一連の機能を有する。煙道排ガスの一部を積算機能を持つ流量計を介し、一定時間小型ポンプで吸引し捕集管に捕集する。吸引流速は流路の途中に設けた流量調整バルブにより、 $0.1\sim 7\text{l}/\text{min}$ の範囲で調整可能である。所定量の排ガスが捕集管を通過したところで10方バルブの流路を切り替える。次に捕集管を 300°C まで急速に加熱し捕集成分を脱離させる。捕集管には TenaxTA, OV-101等を充填したものを使用した。昇温脱離した成分を分離用キャピラーカラム SPB-5 ($0.32\phi\text{mm}\times 15\text{m}$, $0.25\mu\text{m}$)にて分離し、分析目的であるダイオキシン類の溶出時間帯のみ、次段のコールドトラップにトラップする。ダイオキシン類溶出前の成分はそのままMSへ素通りし、排気される。不要な高沸点成分の GC/MS 部への侵入を防ぐため、バックフラッシュを行い、分析カラムには、DB5ms ($0.32\phi\text{mm}\times 30\text{m}$, $0.25\mu\text{m}$) GC/MS にて分析を行う。GC/MS は、GC : SRI 社 SRI 6810C ガスクロマトグラフ、MS : JEOL JMS-GCmate II (開発当初)あるいは K-9 (四重極型)を用いた。

ダイオキシン連続モニタリングの濃縮装置の作製当初は、PeCDFではM+4 ($m/z342$)に、PeCDDではM+2 ($m/z356$)に妨害ピークが存在、HxCDD, HxCDFでは各2,3,7,8異性体のピーク分離は不完全、OCDD, OCDFは非常にブロードなピークとなって現れる等、問題点があったが、現在、図4に示すように良好なクロマトグラムが得られ、感度もサブ pg が測定可能となっている。マススペクトルの高さより求めた同位対比は理論値に対し、約15%以内であった。低分解能 MS 条件での測定であるため、捕集管、流路管、カラム等からの夾雑

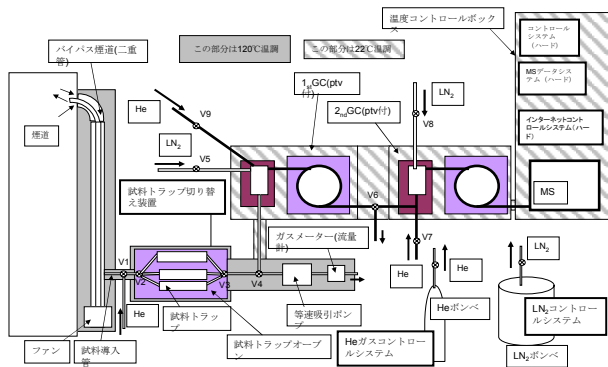


図2 ダイオキシン類簡易測定概略図 (煙道排ガスモニター)

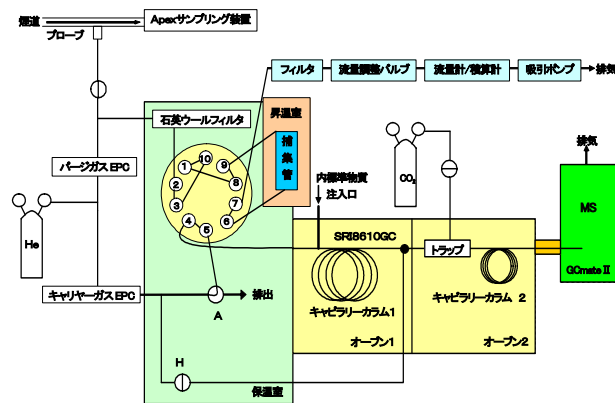


図3 ダイオキシン連続モニタリングの濃縮装置の概略

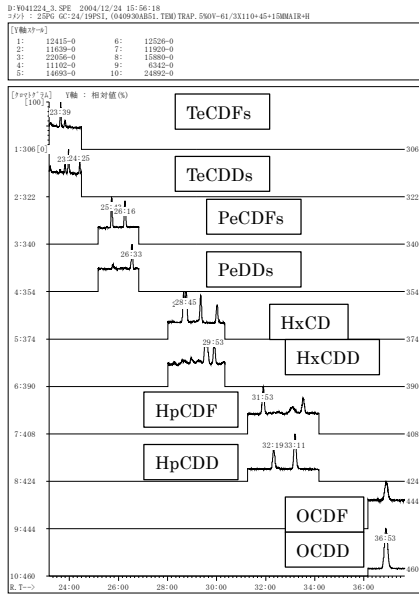


図4 モデルガス中のダイオキシン類の検出結果



図5 ダイオキシンモニタリングシステム

物がマスキロマトグラム上に出現する等、改良すべき点があるが、ダイオキシン類の溶出時間との重なりはほとんど見られていない。今後さらに装置開発を継続し、応用実験データを積み重ねることにより、ダイオキシン類計測への適用が十分可能であると考えられる。また、現在は図5に示すように現場での測定が可能な車載型の装置となっている。

2.1.2 生物検定法

酵母ツーハイブリッド法をはじめとする各種のバイオアッセイ系のラインアップを揃え、環境試料への適用をはかった。特に酵母ツーハイブリッド法については、ハイスループット化を行い、ヒトエストロゲン受容体 (hER)、メダカエストロゲン受容体 (mER)、ヒトアンドロゲン受容体 (hAR)、ヒト甲状腺ホルモン受容体 (hTR)、ヒトレチノイド X 受容体 (RXR) を導入した酵母アッセイ系を構築し、多くの化学物質についてスクリーニングを行った。ミジンコを用いた甲殻類における内分泌かく乱化学物質試験法を構築し、OECDに正式提案を行い、試験法のバリデーションを行った。さらに、魚類、鳥類の内分泌かく乱作用検出系として、メダカ試験法、ウズラ受精卵を用いた発育試験法をそれぞれ構築した。

(1) 酵母アッセイによる受容体結合活性の計測

野生生物の繁殖障害、発生・成長への影響の原因とし

て女性ホルモンに類似した化学物質による作用が危惧され、いわゆる内分泌かく乱作用に関する研究が様々な観点から行われるようになった。多くの内分泌かく乱作用の事例は汚染化学物質とホルモン受容体との関連で引き起こされることが指摘され、特に女性ホルモン (エストロゲン) 様作用を引き起こす化学物質をスクリーニングするための手法を中心に様々な *in vitro* (試験管内) 試験法が開発された。

内分泌かく乱作用が疑われる化学物質のスクリーニングだけではなく、最終的に環境中の内分泌かく乱作用をモニタリングできる簡便でかつ鋭敏に計測できる試験法の構築を目指し、これまでに開発された様々な *in vitro* 試験法について選別を行った。*in vitro* のバイオアッセイとしては、ほ乳類の培養細胞を用いる試験法と酵母を用いる両試験系が試行されており、培養細胞については、MCF-7細胞を用いる細胞増殖試験 (E-Screen) やホルモン受容体導入細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイが、また酵母については、ホルモン受容体発現遺伝子のみを組み込んだレポーター遺伝子アッセイ (YES法) と受容体遺伝子と活性促進因子 (コアクチベーター) を組み込んだ酵母ツーハイブリッドアッセイ法が知られていた。我々は、環境試料への適用を前提として、環境試料中の夾雑物の影響 (毒性) を受けにくいこと、迅速でかつ鋭敏に検出でき、導入する受容体を替えることで様々な核内受容体に対する結合活性のアッセイが可能であることから大阪大学の西川博士らの開発した酵母ツーハイブ

リッドアッセイ法を選択した。しかしながら、原法の酵母ツーハイブリッドアッセイ手法は我々の研究目的とする多検体の化学物質のスクリーニングや多検体の環境試料のモニタリングを行うには操作が煩雑であることから、多検体を同時にアッセイでき、しかも高感度計測できる手法への改良を行い、エストロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体、レチノイドX受容体など核内受容体を導入した酵母を用いる酵母アッセイ法による化学物質のスクリーニングと環境試料のエストロゲン活性のモニタリングを行った。

1) 酵母ツーハイブリッドアッセイ法の改良

酵母ツーハイブリッドアッセイ法は、YES法などの酵母アッセイ法と異なり、コアクチベーターを導入することにより、ほ乳類細胞と酵母のあいだにある転写機構の違いを克服して、ほ乳類により近い条件での分析を可能にした手法であり、そのため4時間という短時間の反応（曝露）でレポーター遺伝子の発現を計測できる迅速な系である。一方、他の *in vitro* アッセイ法は測定までに3日から1週間程度かかるために曝露に無菌的培養を必要とするのに対して、酵母ツーハイブリッドアッセイ法は曝露開始から測定までを1日で終了でき、微生物のコンタミを無視できる操作性の利点も有する。原法（液体法）では、1検体試料ごと被検化学物質試験液と酵母浮遊液を1.5ml容マイクロチューブに入れ、4時間振とう培養する。培養後、それぞれ遠心して酵母を集め、酵母細胞壁融解酵素（ザイモリエース）で処理し、基質のONPGと反応させた後、96穴のマイクロプレートに移して計測する。マイクロチューブによる曝露（培養）と遠心操作、さらには96穴プレートへの反応液の移動といった手間がかかる。我々は、試料と酵母との曝露（培養）を96穴プレートで行い、プレートをそのまま発光測定装置にセットして発現したβ-ガラクトシダーゼの測定を化学発光法で行うという簡単な操作手技で煩雑な手間を省くことができた。さらにβ-ガラクトシダーゼの測定を化学発光法で行うことは、ONPGを基質とした分光光度計による比色測定法に比べ、感度が高く、また濁りによる影響も除外でき、弱い活性の環境試料などにも適用できるメリットがある。また、自動分注希釈装置による96穴プレートでの試験と化学発光法による測定を組み合わせる手法により、1日、50検体以上のアッセイが可能となった。

図6に改良酵母ツーハイブリッドアッセイ法で測定した

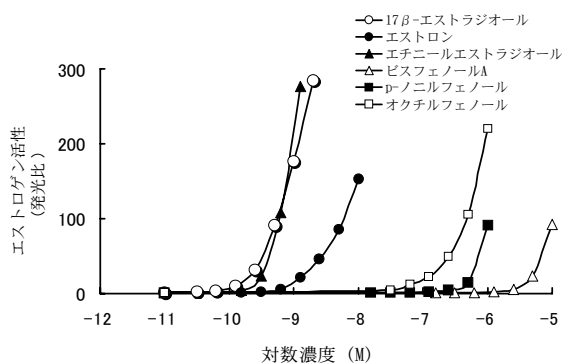


図6 改良酵母ツーハイブリッドアッセイ法によるエストロゲン及びエストロゲン様化学物質の活性

エストロゲン及びエストロゲン様化学物質の活性曲線を示した。すべての試験化学物質で用量に依存したきれいな活性曲線が認められる。

2) 化学物質の様々な受容体結合活性の検出

酵母ツーハイブリッドアッセイ法（以下、酵母アッセイ法と略す）は酵母に導入する核内受容体を替えることにより、様々な受容体結合活性を測定できる。我々は、西川博士から分与された、ヒトエストロゲン受容体（hER）、ヒトアンドロゲン受容体（hAR）、ヒト甲状腺ホルモン受容体（hTR）、ヒトレチノイドX受容体（RXR）を導入した酵母アッセイ法を用いて多くの化学物質についてスクリーニングを試みた。特にhERα導入酵母アッセイ法を用いて、市販品を中心に多くの化学物質のスクリーニングを行っており、すでにエストロゲン作用があると認められたものや構造的に疑わしいと考えられる291種類の化学物質についてはS9代謝試験も含めて、アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を検索し、データベースとして国立環境研究所のホームページに掲載した。291の物質中、アゴニスト活性が78物質（27%）から、アンタゴニスト活性が75物質（26%）から見いだされた（表1）。合成化学物質としては、製紙工場排水からも検出されたビスフェノールAに塩素が付加した異性体が本

表1 ホームページに掲載した「酵母ツーハイブリッドアッセイ法を用いた291種類の化学物質エストロゲン活性データ」のまとめ

| 分類 | 試験数 | 陽性数 | |
|--------------|------------|-----------------|-----------------|
| | | Agonist | Antagonist |
| ・天然化合物 | 44 | 18 | 2 |
| ・医薬品・食品添加物 | 21 | 5 | 4 |
| ・農薬 | 93 | 7 | 19 |
| ・工業系化学物質 | 130 | 58 | 48 |
| ・有機金属類 | 3 | 0 | 2 |
| Total | 291 | 78 (27%) | 75 (26%) |

体よりも強いエストロゲン作用を示すこと、さらに四塩素化体は甲状腺ホルモン活性を示すことを明らかにし、非意図的に作り出される化学物質にも受容体結合活性があることを明らかにした。

3) 水酸化 PCB 類の各種受容体結合活性

合成作成されたモノ水酸化 PCB の60種類の異性体の供与を受け、市販品 (31種類) と併せて91物質について hER α 、hTR α 、及び hRXR β 導入酵母アッセイ法を用いてスクリーニングしたところ、27種類 (30%) からエストロゲン活性が、24種類 (26%) から甲状腺ホルモン活性が、20種類 (22%) からレチノイド X 受容体結合活性が認められた。モノ水酸化 PCB には多くの異性体が存在し、水酸基の位置や付加した塩素の位置、数などの構造と各種の受容体結合活性の相関性を議論することが容易である。例えば、エストロゲン活性はパラ位に水酸基のついた化合物がオルト位やメタ位より強いことを明らかにした (表 2)。しかし、甲状腺ホルモン活性は構造と活性との間に特に関連は認められなかった。

一方、甲状腺ホルモン受容体など、多くの核内受容体とヘテロダイマーを形成する RXR を導入した酵母によるアッセイでは、エストロゲン活性とは逆に水酸基がオルト位についた化合物の方が強いことが示された (表 3)。

今回、アッセイに供した水酸化 PCB で強いエストロゲン活性を示した異性体の中には、PCB の高汚染で知られる湖のニジマスから検出された物質もあり、また活性を示した多くの水酸化 PCB が、原体の PCB より高い活性値を示すことから、PCB の水酸化は生物での内分泌かく乱作用の増強という観点からもスクリーニングの重要

表 2 hER α 導入酵母アッセイによる水酸化 PCB の構造と活性の関係

| 水酸基の位置 | 化合物数 | 活性を示す数 (%) | 活性物質の平均活性 |
|------------|------|------------|-----------|
| | | | 相対活性 (%)* |
| オルト (2-OH) | 37 | 3 (8) | 0.001 |
| メタ (3-OH) | 24 | 7 (29) | 0.017 |
| パラ (4-OH) | 30 | 17 (57) | 0.24 |

*:17 β -エストラジオール(E2)の活性を100としたとき

表 3 hRXR β 導入酵母アッセイによる水酸化 PCB の構造と活性の関係

| 水酸基の位置 | 化合物数 | 活性を示す数 (%) | 活性物質の平均活性 |
|------------|------|------------|-----------|
| | | | 相対活性 (%)* |
| オルト (2-OH) | 37 | 13 (35) | 3.6 |
| メタ (3-OH) | 24 | 4 (17) | 0.56 |
| パラ (4-OH) | 30 | 3 (10) | 0.094 |

*:9-*cis*レチノイン酸の活性を100としたとき

性が示唆された。さらに、培養細胞レベルではあるが、神経細胞の発達に甲状腺ホルモンが関与し、そしてある種の水酸化 PCB は神経細胞の発達を阻害することが見いだされており、水酸化 PCB の TR や RXR などでの受容体結合活性を明らかにすることは核内受容体を介した生体影響研究への足がかりとなることが示された。

4) 環境試料への ER 導入酵母アッセイ法の適用

環境中で引き起こされた内分泌かく乱問題は、魚類の雌化やワニのペニスの矮小化など、エストロゲン様化学物質による水環境生態系生物への影響がほとんどである。我々は水環境の総エストロゲン活性をモニタリングする手法として、スクリーニングに用いたエストロゲン受容体導入酵母アッセイ法を適用し、様々な環境試料について検索した。

エストロゲン受容体 (ER) は動物種の違いにより化学物質との結合活性に差があることを受容体導入酵母アッセイ法により明らかにした。特に、メダカの ER α 導入酵母アッセイ (medER YA) 法とヒトの ER α 導入酵母アッセイ (hER YA) 法とを比較した場合、17 β -エストラジオール (E2) に対しては medER YA では5分の1程度と活性は弱く、逆にアルキルフェノールや植物エストロゲンなどに対しては強い活性を示すことが見いだされた。両アッセイによる水環境試料のエストロゲン活性のモニタリングにおいて、medER YA の活性値 (E2換算値) が明らかに高い場合、工業系汚染化学物質 (ビスフェノール A、ノニルフェノールなど)、あるいは植物エストロゲンによるエストロゲン様化学物質の強い関与が示唆されることから、両酵母アッセイを併用することで環境試料中に含まれる主なエストロゲン様汚染物質のおおよその推測が可能となった。

5) 様々な野外試料におけるエストロゲン活性の調査

① 霞ヶ浦の湖岸湖水のエストロゲン活性

霞ヶ浦は茨城県南の飲料水源でもあるが、周囲はほとんどが田園の淡水湖である。数年にわたり、湖岸10数カ所の湖水について、hER YA を用いてエストロゲン活性を調べた。しかしながら、ほとんどの調査地点で平均値が E2に換算して0.1ppt 前後という比較的弱いエストロゲン活性であることが明らかになった。

② 東京湾海水及び沿岸部の下水処理場排水と河川水のエストロゲン活性

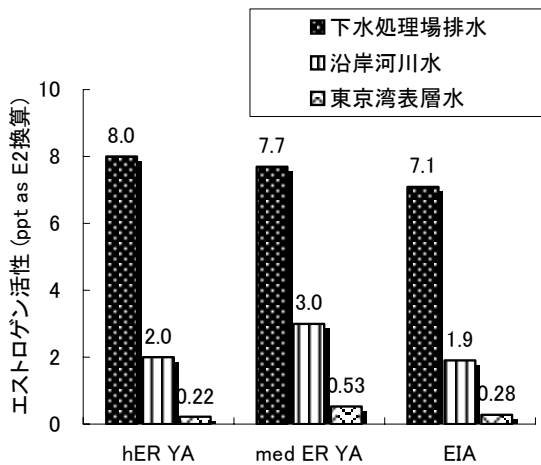


図7 東京湾に関連する環境水のエストロゲン活性

大都市を控える東京湾のエストロゲン活性の動態を調べる目的で、東京湾域20定点の表層水と底層水及び底質のエストロゲン活性を測定した。さらに流入実態を把握するために、東京湾に流入する下水処理場8カ所の排水と流入河川19カ所の河川水のエストロゲン活性を測定した(図7)。

2004年と2005年の年4回ずつ測定した平均値で示すと、hER YAにおいて東京湾の表層水のエストロゲン活性は平均して0.2ppt程度であるのに対して、下水処理場排水8カ所の平均は8 ppt、河川水は2.5pptと明らかに海水より高いことが示された。東京湾に流入した河川水中のエストロゲン様物質は湾内において比較的すみやかに消失することが明らかになった。

また、東京湾沿岸の下水処理場排水のエストロゲン活性は、hER YAとmedER YAの両アッセイ系とも同程度の活性値であり、エライザ法(EIA)によるE₂、E₁の測定によるエストロゲン活性(酵母アッセイに換算)も同程度であることから主な発生源はヒト由来のエストラジオール関連物質であることが示された。

③ 製紙工場排水のエストロゲン活性

水質汚濁発生源の一つである製紙工場排水のエストロゲン活性を酵母アッセイにより測定した。排水は田子の浦港(静岡県)に放流している共同吐口より採水した。環境水に適用しているC18ディスクによる固相抽出法(ジクロロメタン溶出)により抽出を行い、hER YAで試験したところ、アゴニスト活性は極めて弱く、強いアンタゴニスト活性が検出された。そこでC18ディスク法で抽出した排水試料をフロリジル固相カラムで再抽出し、溶媒による粗分画を行ったところ、hER YAにおいて②

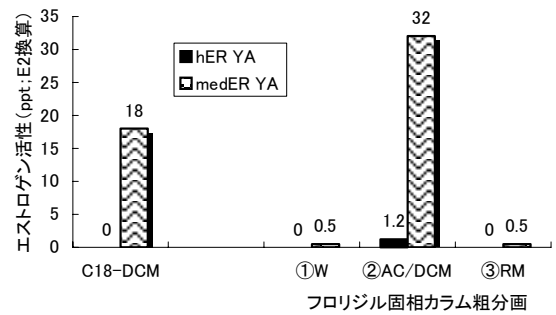


図8 製紙工場排水の分画によるエストロゲン活性

10%アセトン/ジクロロメタン(AC/DCM)画分にアゴニスト活性(1.2ppt)が認められ、medER YAではhER YAに比べて約30倍以上(32ppt)の活性が検出された(図8)。アンタゴニスト作用を示す物質は、③RM画分に存在することが確認され、本物質は製紙の過程で多量に使われる樹脂酸であることが明らかになった。

また、製紙工場排水中のmedER YAで強いアゴニスト活性を示した主な成分は再生紙工場の処理過程で排出されるビスフェノールAや4-ヒドロキシ安息香酸ベンジルであることがGC/MSの解析から明らかになった。

④ 田園地帯の小川からの強エストロゲン活性の検出

新興住宅が点在する田園地帯(静岡県)を流れる水田用排水路のエストロゲン活性を酵母アッセイで調査したところ、極めて強いエストロゲン活性を示す水環境が認められた。排水路は野生メダカやカエルも棲息するゆるやかな流れの幅50cm程度の小川で、暗渠により国道下を横切っている。暗渠部2カ所(St-2及びSt-3)とその上流(St-1)1カ所、下流(St-4及びSt-5)2カ所、そして対照とした最下流の他排水路との合流点(St-C)のエストロゲン活性をhER YA及びmedER YAで調査した。図9に2005年4月に採取した試料のエストロゲン活性と関連物質の分析結果を示した。暗渠手前の上流部(St-1)では比較的弱いエストロゲン活性(hER YA; 1.2ppt, medER YA; 5.4ppt)であったが、暗渠の出口にあたるSt-4ではhER YAで8.7ppt、medER YAで82pptと強い活性が検出され、明らかに暗渠部でエストロゲン活性物質が作成されていることが示唆された。各採水ポイントをGC/MSで計測するとノニルフェノール(NP)がSt-3で3.3µg/lと高い濃度で検出され、またNPの原材料であるノニルフェノールエトキシレート(NPEO)がLC/MS/MSの計測で14µg/lとNPの約4倍以上の高濃度に検出された。暗渠部で河川水に含まれるNPEOが微

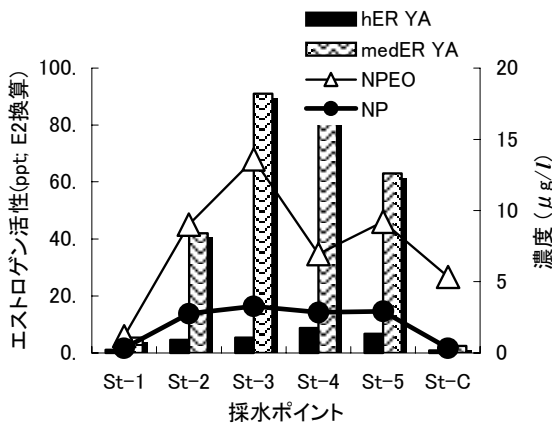


図9 田園地帯小川のエストロゲン活性と NP 濃度

生物により分解され、NP が高濃度に蓄積されたものと推測された。NPEO は界面活性剤として農薬の展着剤や工業系洗剤に含まれている。水路にはまわりの住宅から生活雑排水が流れ込んでいるが、発生源については不明である。なお、St-4において、ヒメダカのオスによるケーシング試験を行ったところ、有意なビテロジェニンの誘導も観察され、このような水環境においては生態系への内分泌かく乱作用による影響が懸念された。

⑤ 農村下水道処理放流水を導入した休耕田におけるエストロゲン活性の発現

琵琶湖周辺では農村下水道処理放流水を休耕田に導入することによりさらに浄化しようという試みがなされている。休耕田に導入された処理場放流水のエストロゲン活性が休耕田に設置された折り返し式流下プラント再処理システムによりどのように変動するかを hER YA と medER YA を用いて調査した。

図10に休耕田に設置されたプラントの流下距離28m ほどの各折り返し地点 (S1から S8) における両酵母アッセイのエストロゲン活性を示した。下水処理水の休耕田への放流口 (S1) ではエストロゲン活性は認められなかったが、ゆっくり流下する雑草区の1区から3区にかけて medER YA においてエストロゲン活性の上昇が認められ、クレソン区入り口の S4では E2換算で8.5ppt と比較的強い活性が認められた。それ以降は medER YA によるエストロゲン活性は3ppt から5ppt の間で推移し、また、ニゴロブナを飼育している魚区以降では hER YA でもエストロゲン活性のわずかな上昇が認められた。雑草区1区から3区における medER YA のエストロゲン活性の上昇は、放流水に含まれているエストロゲン様前駆物質が微生物に分解され、medER YA に対して強く

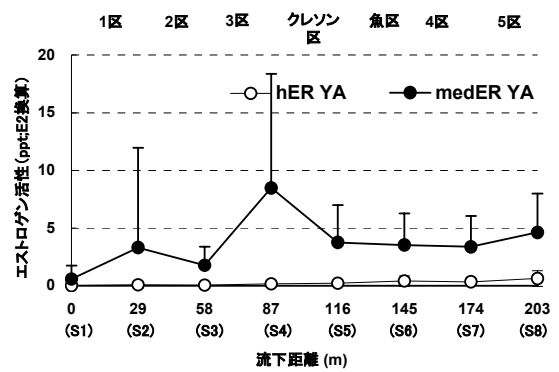


図10 農村下水道処理水を導入した休耕田の折り返し式流下プラントのエストロゲン活性

応答するエストロゲン様活性物質に変化したものと考えられた。一方、魚区以降の hER YA によるエストロゲン活性の増加は、ニゴロブナから放出される E2関連物質によることが、エライザ (EIA) の計測により示唆された。

本調査は、下水道処理場でエストロゲン活性が検出されない程度に処理された放流水でも、環境中に放流後、微生物の作用等によりエストロゲン活性が発現する可能性を示唆する興味ある事例である。

(2) メダカを用いた試験法の開発

メダカを試験生物として、内分泌かく乱物質の評価法の開発を行った。環境省の環境ホルモン戦略計画 SPEED'98において、魚類に対する影響評価試験として実施された36物質と陽性対照4物質、OECD バリデーション試験として6物質の計45物質 (重複あり) について、ビテロジェニンアッセイ試験 (VTG)、パーシャルライフサイクル試験 (PLT) およびフルライフサイクル試験 (FLT) の3種類の試験、計106試験が行われたが、そのうち、国立環境研究所において21物質36試験を担当した (表4)。その中で、ビスフェノール A および17 α -エチニルエストラジオール (EE2) について、オスにおけるビテロジェニン (VTG) の誘導、2世代にわたる精巣卵形成への影響 (図11)、再生産量の低下が認められ、p,p'-DDE についてはオスにおける VTG の誘導、精巣卵形成など内分泌かく乱作用の疑いのある影響が認められた。しかしながら、近年の国内の水環境中では EE2や p,p'-DDE は検出されておらず、ビスフェノール A の環境中濃度の最高値 (19 μ g/l, 平成14年度) は、本試験結果から推定された無影響濃度 (247 μ g/l) と比べると10分の1以下の低い値であることなどから実質的な内分泌かく乱影響のリスクは低いことが示唆された。

表4 環境省 SPEED98'において、当所が担当した化学物質名と試験実施年月日

| | 物質名 | VTG | PLCT | FLCT | 試験結果 |
|---|-------------------|------|------|------|----------------------------------|
| Speed'98 においてリス トアップ された化学 物質 | TPT | 2001 | 2001 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | フタル酸ブチルベンジル | 2001 | 2001 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | フタル酸ジエチル | 2001 | 2001 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | アジピン酸ジエチルヘキシル | 2001 | | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | ペンタクロロフェノール | 2001 | 2002 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | アミトロール | 2001 | 2002 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | 2,4-ジクロロフェノール | 2001 | 2002 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | <i>p, p'</i> -DDT | 2003 | 2003 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | <i>p, p'</i> -DDD | 2003 | 2003 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | アルドリン | 2004 | 2004 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | エンドリン | 2004 | 2004 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | ディルドリン | 2004 | 2004 | | エストロゲン作用を示唆する影響は認められなかった。 |
| | ビスフェノールA | | 2002 | 2003 | オスのビテロジェニン誘導, 精巣卵形成 |
| | <i>p, p'</i> -DDE | 2003 | 2003 | 2005 | オスのビテロジェニン誘導, 精巣卵形成 |
| 陽性対照 として 試験を実施 した物質 | 17β-エストラジオール | 2003 | 2002 | | オスのビテロジェニン誘導, 精巣卵形成 |
| | 17α-エチニルエストラジオール | | 2002 | 2002 | オスのビテロジェニン誘導, 精巣卵形成, 産卵数, 受精率の低下 |
| | トレンボロン | 2003 | | | メスのビテロジェニン量の低下, オス型の二次性徴の発現 |
| | ペンチルフェノール | 2004 | | | オスのビテロジェニン誘導 |
| | プロクロラズ | 2004 | | | メスのビテロジェニン量の低下, 卵巣中の濾胞肥大 |
| | ファドロゾル | 2004 | | | メスのビテロジェニン量の低下, 卵巣中の濾胞肥大 |

数字は実施年度を示す。文字の反転は、OECD バリデーション試験での実施試験を示す。

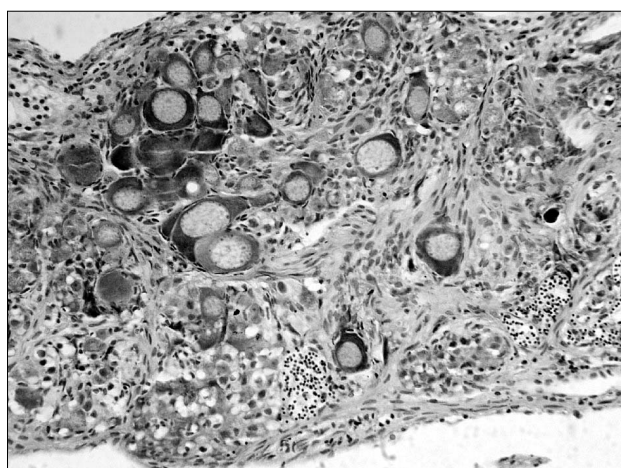


図11 エチニルエストラジオールフルライフサイクル試験におけるメダカ精巣の組織像 (F0世代: 60日齢, 29.6ng/l, 矢印: 精巣卵)。Bar: 100μm.

OECD の魚類試験法開発における国際協力としては、Phase 1A と Phase 1B (平成14~16年度) での2度の validation test への参加、試験結果の検証、生殖腺観察法についての実務者会議に参加し、試験法開発における提言、情報交換を行った。日韓協力においては飼育法、曝露試験法の指導とともに、韓国側からは韓国産メダカの提供を受け、日本産クロメダカとの感受性比較試験を行い、韓国産メダカも試験魚種として有効であることを確認した。日米協力においては、2世代試験の試験法につ

いての情報交換および日本側の試験結果の提供を行った。

基礎的研究として、メダカにおけるエストロゲン作用の影響の一つとしてオスにおける精巣卵の形成が知られているが、特に化学物質の曝露時期と精巣卵形成および性転換の関係に着目した。その結果、仔魚から稚魚への移行期 (ふ化後20日) までにエストラジオールに曝露されると精巣卵の形成や性転換が起きることを明らかにした。また、精巣卵は生殖腺の左右軸に対して中央部付近から出現することを明らかにした。さらに、稚魚期までに性転換させたメダカに対して、曝露を停止する群 (短期曝露群) と性転換後も成魚期まで曝露を継続する群 (長期曝露群) に分けて、成育後の繁殖能力を比較したところ、いずれの群でも性転換メス (遺伝的にオス) が出現したが、短期曝露群で生じた性転換個体は成熟卵を形成し、正常メス (遺伝的にもメス) と同等の産卵数・受精率を示した。一方、長期曝露群での性転換メスは正常メスと比べて産卵数が著しく低下した。このことから性転換という同じ形態的变化であっても、曝露期間が異なることで成育後の繁殖能力に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

魚類における内分泌かく乱化学物質のエストロゲン作用のスクリーニング法の一つとして、メダカの卵黄タンパク質の前駆体であるビテロジェニン (VTG) の検出が

代表的な手法の一つとなっている。ビテロジェニンの定量法としては ELISA 法がよく使用されており、国内では複数の企業より定量キットが販売されているが、キット間の標準化や標準化の手法は定まっていなかった。そこで、様々なラボの試験結果を相互に比較するために、メダカ VTG タンパクを精製して基準となる標準タンパク質を作成し (NIES スタンダード)、国内で市販されているメダカ VTG 定量 ELISA キット 2 種類について、バリデーションを行った。その結果、各キットに付属している標準ビテロジェニンを各社の ELISA プレートで測定した結果、これらの標準タンパクが描く標準曲線は若干異なっていた。しかしながら、実際のサンプルを各社のキットで、それぞれの標準タンパクによる検量線を用いて定量した結果を X、Y 軸にそれぞれ適用してプロットした結果、両キットでの測定結果の相関係数は $R^2=0.897$ となり、いずれのキットを使用しても同様の傾向が得られた。さらに、NIES スタンダードを用いて作成した検量線によって同サンプルを定量し、同様にプロットした結果、測定結果の相関係数は $R^2=0.961$ となった。測定結果間の CV 値について、測定に参加したいずれのラボでも、ラボごとの有意な差はみられなかった。また、米国環境保護庁 (US-EPA) によって実施された「メダカ・ゼブラフィッシュにおける VTG 測定法の比較評価」にも参加し、海外のラボの測定結果に比較して、国内のラボの測定結果は非常によく一致するという結果を得た。以上の結果から、NIES スタンダードを用いることにより、各キットの測定結果に関するバリデーションが可能となり、海外の結果と環境省の試験事業におけるデータをはじめ、国内で市販されているキットを使用して測定された国内のデータが直接比較することが可能であることが示された。

組換え酵母を用いた *in vitro* における試験系において、エストロゲンのアンタゴニスト作用を示す化学物質の存在が示唆されている。そこで、魚類の *in vitro* におけるアンタゴニスト活性を明らかにし、その評価法を確立する事を目的として、E2 に対するアンタゴニスト活性を持つことが知られているヒドロキシタモキシフェン (HTx) を用いて、メダカにおけるエストロゲンアンタゴニスト活性測定法の開発を行うとともに、*in vitro* で E2 に対するアンタゴニスト作用を示すことが確認されたトリフェニルスズ (TPT)、トリブチルスズ (TBT) について、*in vivo* でのアンタゴニスト作用の有無を当該試験法を用い

て評価した。その結果、E2 50 ng/l と同時に HTx を 25, 100, 400 μ g/l 曝露することによって肝臓中に含まれる VTG 量は有意に減少し、この減少には濃度依存性がみられ、このアッセイ法が E2 に対するアンタゴニスト活性を *in vivo* で評価するために有効であることが示された。さらに、この試験系を用いて TPT および TBT のアンタゴニスト活性を評価した結果、TPT を 1, 3, 10 μ g/l、TBT を 1.25, 2.5 及び 5 μ g/l の濃度で E2 と同時に曝露すると、VTG 誘導量の有意な減少が観察された。このことから TPT、TBT がこれらの濃度でエストロゲンアンタゴニスト作用を *in vivo* で示すことが明らかとなった。

有機塩素化合物は一般に脂溶性が高いため動物体内からの排出はゆるやかであり、脂肪等への貯留傾向を示すことが知られているが、水棲生物の体内における動態についての知見は少ない。そこで、本研究では SPEED'98 において内分泌かく乱作用の疑いのある物質として取り上げられた有機塩素化合物のうち、ペンタクロロフェノール (PCP) と 2,4-ジクロロフェノール (2,4-DCP)、*p,p'*-DDT とその代謝物 (*p,p'*-DDE, *p,p'*-DDD)、及びドリリン類 (アルドリン、ディルドリン、エンドリン) 以上 8 種類を個別にメダカ卵に曝露し、ふ化後 60 日齢まで曝露を継続した後、体内蓄積量と曝露濃度から生物濃縮係数 (BCF) を測定した。曝露期間終了後、各化学物質の筋肉中濃度について GC/MS を用いて測定し BCF を計算した。その結果、PCP、2,4-DCP などのクロロフェノール類では曝露濃度が高くなるにつれて BCF の値が小さくなる傾向が見られた。DDT については、クロロフェノール類と同様に曝露濃度が高くなるにつれて BCF の値が小さくなる傾向が見られたが、DDE では曝露濃度と BCF は山型の相関となり、DDD においては曝露濃度が高くなるにつれて BCF が大きくなる傾向となった。ドリリン類についてはアルドリンとディルドリンでは曝露濃度と BCF の間には明確な相関が見られず、エンドリンでは曝露濃度が高くなるにつれて BCF が小さくなる傾向が見られた。このように曝露濃度と BCF との関係は化学物質や曝露濃度によって異なることが示された。従って、化学物質の蓄積状況をより正確に知るためにはそれぞれの化合物ごとに種々の曝露濃度で実験を行うことが必要であると考えられた。

全国的な環境調査の多くは、主要河川、湖沼を対象とした調査が主流であり、大まかな汚染実態の把握は可能であるが、ホットスポットの精査・探索は難しい。そこ

で、実環境の汚染把握を目的としたスクリーニング法の一つとして、採取した底泥を用いたメダカ曝露試験法と VTG イムノクロマトアッセイを用いた簡易影響評価法の開発を行い、実環境におけるエストロゲン作用の実態把握を試みた。全国10カ所の底泥について曝露試験を実施した結果、一地点の底泥曝露のみ、オスにおいて有意な VTG 濃度の上昇が確認された。このように、本研究において開発した簡易影響評価法では実環境のサンプルを持ち帰って試験を実施することが可能であり、実態把握において有効であることが確認された。なお本試験法は、先に述べた日韓協力においても韓国環境研究院による韓国国内の実態調査として実施された。

(3) ミジンコをもちいた試験法の開発

環境ホルモンの研究は、ヒトをはじめとする脊椎動物を中心に進められており、甲殻類を含む無脊椎動物については、地球上に最も多く存在している生物であるにもかかわらずあまり注目されてこなかった。その一方で、有害昆虫の内分泌かく乱を意図的に利用した農薬 (IGR: Insect Growth Regulator) の開発は約30年前から行われており、製品も多数存在している。昆虫類、およびエビ・カニなど十脚目甲殻類では、脱皮ホルモンと幼若ホルモンの2種類の末梢神経系ホルモンを持つことが知られており、それらは生物種間で類似した化学構造を持っているために、IGR はその標的生物だけではなく、非標的昆虫にも影響を与えることは十分に予想される。近年では生物多様性維持の観点からこの問題に対する意識の高まりもあり、実際に環境中にそれらの内分泌かく乱を意図した IGR が流出することは稀であると考えられる。しかし、IGR 以外の一般化学物質が非意図的に昆虫や甲殻類に対して環境ホルモン作用を持たないかどうかを明らかにしておくことは重要であると考えられる。ところが昆虫や甲殻類のホルモン類似化学物質を検出する手法は複雑であるために、報告例も少なく、十分な検討が行われていなかった。

枝角目甲殻類であるミジンコの仲間は、主に動物プランクトンとして水界生態系で重要な生態的地位を占めている。彼らの大部分は、周期的単為生殖 (cyclical parthenogenesis) と呼ばれる繁殖様式を持つ (図12)。この繁殖方法によって、ミジンコは通常、単為生殖によってメス親と遺伝的に同一なメス仔虫を生じる繁殖を行う。しかし、日長条件の短日化、エサの枯渇、個体群密度の

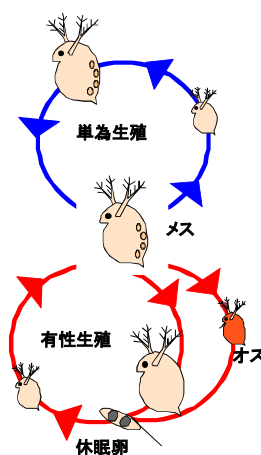


図12 ミジンコの仲間 (枝角目甲殻類) の代表的繁殖様式である周期的単為生殖

増加などの環境条件の変化によって集団内にオスが出現してくることが知られている。このオスも単為生殖によって生まれ、メス親と遺伝的に同一である。このことから、ミジンコの仲間は環境による性決定を行っていると言える。集団中に出現したオスは、単為生殖卵とは異なる有性生殖卵を持つメスと交尾を行うことによって有性生殖を行い、新たな遺伝的多様性を集団内に供給することが知られている。有性生殖によって作られる休眠卵は、環境中の底泥で何年ものあいだ休眠した後にふ化する能力を備え、また水鳥などに付着することによって移動分散することもできる。このように、休眠卵はミジンコの時間的空間的な分散を可能にしている。このような繁殖様式を持つミジンコの仲間であるが、オスの出現、休眠卵生産の開始など、繁殖様式の切り替えに関与する内分泌系についての知見は少ない。

一方で、ミジンコを用いた毒性試験法は、化学物質が水生生物に与える影響を評価するために用いられる生物試験法の一つとして存在する。ミジンコはさまざまな化学物質に対する感受性が高いことから、試験生物として古くから用いられ、そのデータも豊富に蓄積されている。具体的な毒性評価試験法としては、OECD のテストガイドライン202, 211, Environmental CANADA のテスト法, EPA のテストガイドライン, および日本の改正化審法などがあげられる。このように実験生物として飼育管理が比較的容易で、様々な毒性データが水環境のリスク管理にも用いられているミジンコを用いて甲殻類の内分泌かく乱化学物質の評価法が開発されれば、水環境の様々なリスクに対応できる試験生物として有用であると考えられる。

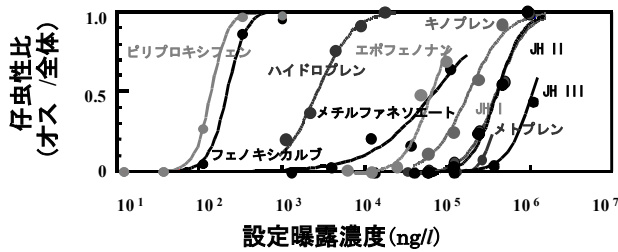


図17 10種の幼若ホルモンとその類似化学物質曝露による21日間オオミジンコ繁殖試験における仔虫性比の変化

さらに、次の2点についても明らかとなった。オオミジンコを21日間幼若ホルモン様物質に曝露した後、曝露を停止すると1週間程度で曝露の影響が消え、今までオスを産仔していた個体が再びメスしか産仔しなくなる。そして、2週令のオオミジンコ抱卵個体を6時間だけ幼若ホルモン様物質に曝露した後に、曝露を停止し飼育水で飼育すると、親の卵巣中の特定の発生段階時に曝露を受けた卵だけがオス仔虫に変わり、曝露の影響を受けていない次の卵からは再びメスしか発生しなくなる。これらのことから、幼若ホルモン様物質によるオス仔虫生産誘導効果には、特異時期（ウィンドウ）があり、残留性は高くなく、いわゆる毒性として示される不可逆的な影響ではなくて可逆的な反応、いわゆる（ホルモンの）かく乱反応が起きていることが示された。なお、すでに産まれた卵や仔虫に幼若ホルモン様物質を曝露しても性転換は起こらない。

これらの知見をもとに日本の環境省は、平成16年に、オオミジンコを用いた既存の試験法（テストガイドライン211：オオミジンコ繁殖試験法）の強化版をOECDへ提案した（図13）。この試験法は、仔虫性比を新たなエンドポイントとして加えることにより、甲殻類における内分泌かく乱化学物質の検出を目的としたものである。平成18年4月現在、試験法開発は国立環境研究所がリードラボラトリーとして国内外12試験機関によるバリデーション・リングテストを行う段階となっている。

幼若ホルモンと同様に昆虫や甲殻類の末梢ホルモンとして知られる脱皮ホルモン（20ヒドロキシエクジソンとポナスステロン A）についても、21日間繁殖試験を行ったが、オス仔虫の出現は確認されなかった。魚類等では卵黄タンパク前駆体のビテロジェニン生産や、外観・生殖腺の雌化をひきおこすことが知られており、脊椎動物の内分泌かく乱物質としてエストロゲン様作用が疑われているビスフェノール A、ノニルフェノール、オクチルフェ

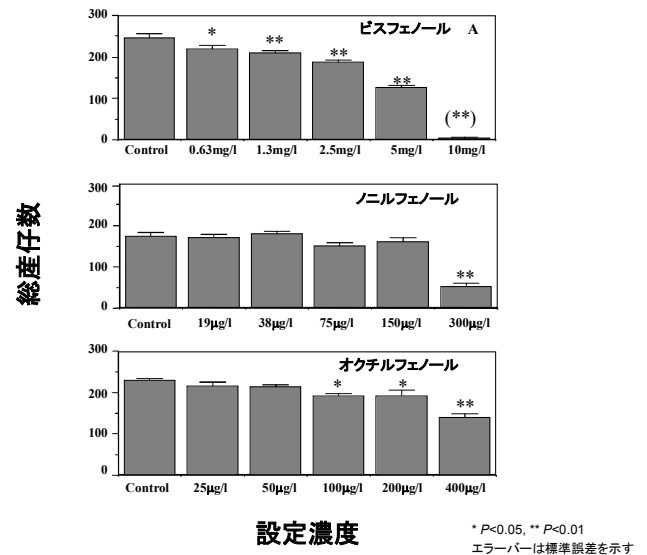


図18 21日間オオミジンコ繁殖試験による産仔数の低下

ノールについてミジンコ21日間繁殖阻害試験を行ったところ、オス仔虫誘導による仔虫性比の変化や脱皮への影響は確認されなかった（図18）。これらの実験結果は、無脊椎動物の内分泌かく乱を研究する際には、脊椎動物とは異なる内分泌機構を考慮しての情報収集・研究が必要であることを示している。

脱皮ホルモンについては、そのレセプターが遺伝子レベルで明らかになっているため、内分泌としての作用機構も解明されてきているが、幼若ホルモンについては、諸説はあるもののいまだ決定的なレセプターが遺伝子レベルでどの節足動物でも見つかっておらず、幼若ホルモンレセプターの解明は昆虫や甲殻類の研究者らの永年の研究テーマとなっている。当然ミジンコでも幼若ホルモンのレセプターは不明であるため、オス仔虫が発生する作用機構についての解明は今後の研究課題である。現在は、岡崎国立共同研究機構との共同研究によって、脱皮ホルモンの受容体遺伝子を用いた試験系（レポータージーンアッセイ）、あるいはマイクロアレイの開発が進められている。今後は、メカニズムの解明によって、簡便な *in vitro* 試験法を利用した迅速なスクリーニングも可能となるであろうことが予想される。

（4）ウズラ受精卵を用いた繁殖毒性試験法の開発

鳥類は食物連鎖の比較的高位置に存在するために生物濃縮の影響を受けやすい動物であり、環境汚染の歴史を見ても野鳥の繁殖障害や奇形の発生は化学物質による生態影響の代表的な例である。有機塩素系化学物質の高度

汚染地域で観察された水鳥や猛禽の生息数の減少や卵殻が薄くなるといった現象は、物質の持つエストロゲン作用または抗アンドロゲン作用が原因であると考えられているが、詳細な発症機序は不明であり、鳥類を対象とした信頼性の高い化学物質リスク評価法の開発も遅れている。本研究では、取扱いの容易なニホンウズラ受精卵を用いて、鳥類の生殖器分化・発達へのかく乱作用と繁殖能への影響を検出する経卵曝露試験法の構築を行った。

1) 鳥類の生殖器分化・発達へのリスク評価

本研究では図19に示すような新しい試験プロトコルを作成・検査項目を設定して、試験法の有用性を検討した(試験法1)。ニホンウズラのブラジル系雄×白卵系雌の雑種第1代は孵化後の羽の色から遺伝的な性判定が可能であるが、この受精卵を準備し、孵卵10日目に被検物質を気室内に投与して曝露動物を作出した。孵化したウズラを育雛・性成熟させ、雌の産卵能・卵性状変化と雄の生殖行動能を検討した後、生殖器官の形態変化を観察、血中ステロイド濃度と生殖腺の遺伝子発現量を測定した。通常、卵の製造場所である輸卵管は左側だけが発達し、

右側の輸卵管は成長とともに消失するが、合成エストロゲンであるジエチルスチルベストロール (DES, 0.5-50ng/g egg) を卵内投与すると、性成熟した雌に左側輸卵管の短縮と右側輸卵管の異常発達が引き起こされた(図20)。酵母ツーハイブリッドアッセイで高いエストロゲンアゴニスト活性が検出された水酸化 PCB の1つである2,2',4',6'-tetrachlorobiphenyl-4-ol (OH-PCB, 10-1000ng/g egg) の投与においても左側輸卵管が短縮したが、右側輸卵管の発達は認められなかった。DES を投与された雌の産む卵は卵殻が薄くなり(菲薄化), 50ng/g egg 投与群の雌はすべて殻の無い卵を産卵した(図21)。卵殻の菲薄化は卵の鋭端から赤道の間で最も顕著に表れ、鈍端部の変化は少なかった。さらに、性成熟後の精巣重量は両物質の高用量投与によって有意に減少したが、雄の生殖行動に顕著な変化は認められなかった。輸卵管の形態と産卵能・卵殻性状の変化は化学物質の持つエストロゲン作用の検出法として有効であり、また、本試験法の実施期間は約3ヵ月と発育影響試験法としては非常に短期間であるため、本法は鳥類の生殖器分化・発達へのリスク評価に極めて有用であると考えられる。

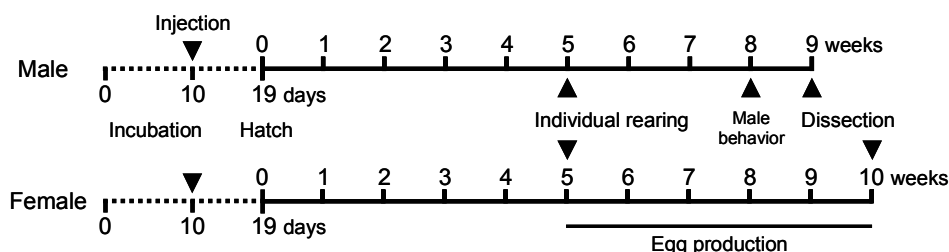


図19 試験法1のデザインとスケジュール

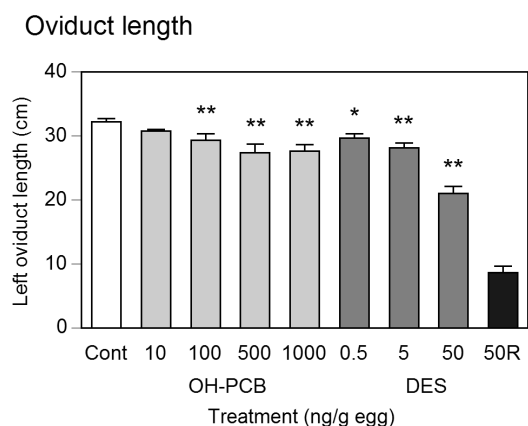


図20 経卵曝露による左側輸卵管の短縮と右側輸卵管の異常発達 (50R) *P<0.05, **P<0.01.

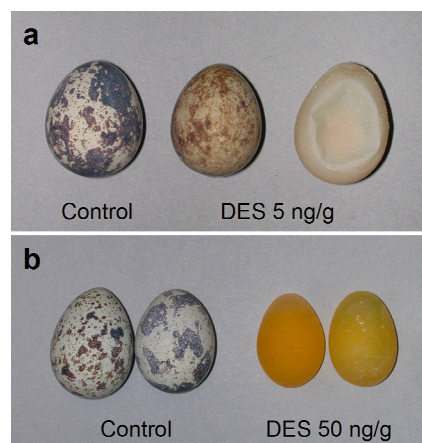


図21 経卵曝露による卵殻形成阻害

2) 鳥類の経世代繁殖毒性試験

試験法1は化学物質による生殖器分化・発達への影響とその作用量を検出するには有効であるが、観察された生殖器の形態変化や卵殻形成不全が実際の繁殖成績に影響するかは評価できない。そのため、経卵曝露による経世代的な繁殖毒性試験法の開発のために、図22に示す試験プロトコルを作成した(試験法2)。被検物質を卵内投与したウズラを育雛・性成熟させ、雌の産卵変化を検討した後に雌雄を1羽ずつ同居させてペアリングし、各ペアから卵を採取・孵卵して受精率および孵化率の検査を行った。さらに、孵化した次世代の雛を3週間育雛して成長への影響を検討した。DES 5 ng/g egg を投与された雌は、ペア相手の曝露の有無にかかわらず正常な卵を生む率が低く、最終的に次世代を残す率(適応度)が対照雌よりも有意に低くなった(表5)。また、DES 投与雄からの雛に足指関節が動かないなどの形態異常が多く観察された。

3) 個体数推計

化学物質のリスク評価において、汚染が野生生物の生息数にどの程度影響するかという情報を得ることは非常に重要である。そのため、実験で得られた繁殖障害の結果を北米に生息するコリンウズラ (*northern bobwhite*) に

外挿し、エストロゲン作用のある化学物質に汚染された地域を仮想して、生息するウズラの個体数変動を予測した。DES 5 ng/g egg に相当する外因性エストロゲンが卵内蓄積するような生息環境では、卵殻形成不全のみを原因としても、ウズラの個体数は1年目で20.2%減少し、4年でおおよそ半分、14年後には元の個体数の5分の1になると試算され(図23)、観察された雛の弱体化や卵殻の破損リスクを考慮に入れると、生息数の減少はさらに加速すると考えられる。

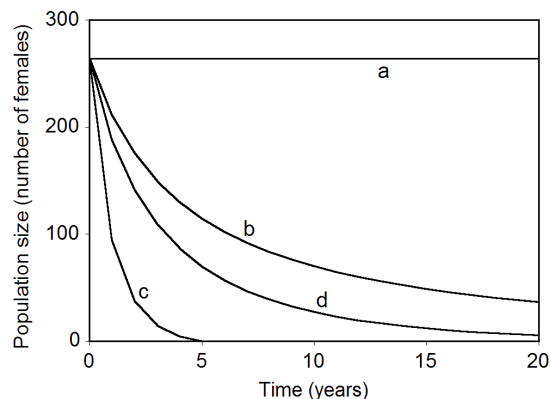


図23 外因性エストロゲン曝露による生息数変動 (a) 曝露なし (b) DES の用量として 5 ng/g または (c) 50ng/g egg に曝露されたと換算として計算 (d) DES 5 ng/g に20%の卵殻破損の危険性を合わせたもの

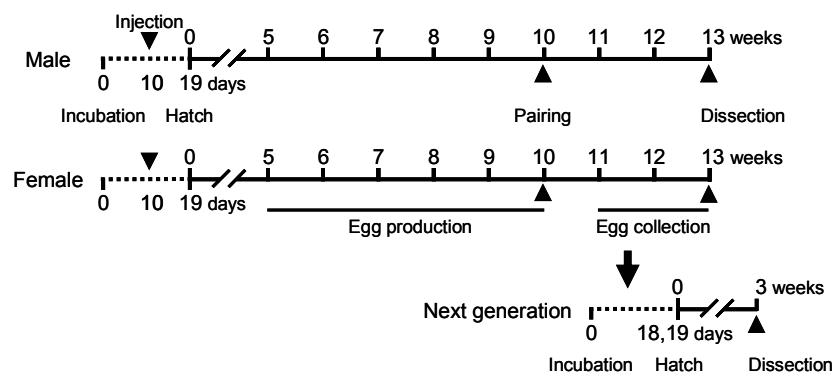


図22 試験法2のデザインとスケジュール

表5 卵内曝露ウズラの繁殖能と次世代の発育

| | Number of pairs ^a (total) | Incidence of observations (%) | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | | Egg-laying rate ^b (total eggs/total pair-days) | Abnormality of eggs (n/total eggs) | Fertility (n/normal eggs) | Hatchability (n/fertilized eggs) | 3 weeks survival rate (n/hatchlings) | 3 weeks survival rate (n/total eggs) | Fitness ^c (Survivals/total pair-days) | Morphological abnormality (n/hatchlings) |
| Cont M × Cont F | 5 (6) | 89.3 (67/75) | 0 (0/67) | 97.0 (65/67) | 84.6 (55/65) | 81.8 (45/55) | 67.2 (45/67) | 60.0 (45/75) | 1.9 (1/55) |
| DES M × Cont F | 7 | 92.4 (97/105) | 4.1 (4/97) | 97.8 (91/93) | 81.3 (74/91) | 82.4 (61/74) | 62.9 (61/97) | 58.1 (61/105) | 18.9 (14/74)** |
| Cont M × DES F | 6 | 87.8 (79/90) | 26.6 (21/79)*** | 100 (58/58) | 84.5 (49/58) | 79.6 (39/49) | 49.4 (39/79)* | 43.3 (38/90)* | 4.1 (2/49) |
| DES M × DES F | 5 | 90.7 (68/75) | 27.9 (19/68)*** | 98.0 (48/49) | 77.1 (37/48) | 83.8 (31/37) | 45.6 (31/68)* | 41.3 (31/75)* | 21.6 (8/37)** |

^a ペア相手の雄ウズラによって産卵停止した雌の値は除外。 ^b 総ペア数×ペアリング期間(日)における産卵数。 ^c 総ペア数×ペアリング期間(日)で得られる生存雛数。 Cont: Control, M: male, F: female. *P < 0.05, **P < 0.005, ***P < 0.001.

本研究の知見は汚染地域で観察された野鳥の卵殻の菲薄化や繁殖障害を再現していると考えられ、開発した試験法の実施によって、化学物質の持つ鳥類に対する繁殖毒性作用を鋭敏かつ正確に検出できるだけでなく、汚染地域に生息する野鳥の個体数推計にも役立つものと期待される。

2.2 環境動態の解明

内分泌かく乱物質の環境動態の解明については、フィールド調査及び実験室内におけるメカニズム研究を含めて行い、東京湾におけるノニルフェノール分布、ダイオキシン、POPsの地球規模の分布を明らかにした。

2.2.1 ノニルフェノール関連物質の東京湾における分布と挙動

ノニルフェノール (NP) は、それ自体をプラスチック等に添加して用いるだけでなく、非イオン界面活性剤ノニルフェノールエトキシレート (NPEO) の原料としても用いられている。この NPEO は、環境中で分解されて NP を生成すると考えられている。欧米では1980年代半ばより NPEO の水環境中での分布や挙動について研究が行われてきたが、国内では現在でも親化合物から分解産物までを含めた包括的な環境動態研究に関して報告例が少ない。NP が弱いエストロゲン活性を示すことは多くの研究者が報告してきたが、中間産物のいくつかについても弱いエストロゲン作用が報告されており、生態系への影響が懸念されている。河川水中では NPEO とその分解産物のほとんどがカルボン酸化物 (NPEC) や低重合度のエトキシレート (NP1EO, NP2EO) として存在しているため、これらの分解産物についてもモニタリングすることが重要である。本研究では、ノニルフェノールエトキシレート (NP1-15EO), ノニルノニルフェノールエトキシ酢酸 (NP1-3EC), およびノニルフェノール (NP), オクチルフェノール (OP) を対象物質として、東京湾における分布と挙動について明らかにすることを目的とした。

2004年2月に東京湾内の20地点において表層水および底層水を採取した。NP および OP は、ガラスチューブを使用した固相抽出 (GL サイエンス, Nexus, 300mg/6 ml) により濃縮後、順相カラム (IST, ISOLUTE NH2, 1 g/6 ml) を用いてクリーンアップし、BSTFA によりトリメチルシリル化して、ガスクロマトグラフ-イオン

トラップ質量分析計 (GC/MS/MS) を用いて同定・定量を行った。GC は Trace GC2000 (Thermo-Electron), 質量分析計は Finnigan Poraris (Thermo-Electron), カラムは HP-5MS (Agilent, 0.25mm i.d., 0.25 μ m, 30m) を使用した。NP1-15EO および NP1-3EC については、BondElut C18 (Varian, 1 g/6 ml) を用いて固相抽出後、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) により、NP1-15EO は ESI (-), NP1-3EC は ESI (+) で MRM 分析を行い、それぞれ同定・定量した。HPLC は MP680 (GL サイエンス), 質量分析計は Quattro Ultima (Micromass), カラムは Zorbax StableBond-Phenyl (Agilent, 2.1mm i.d. x 150mm, 3.5 μ m) を用いた。

東京湾内の20地点で採取した海水および表層堆積物試料を分析し、東京湾全域におけるノニルフェノール関連物質の湾内での分布について調査した。東京湾表層海水、底層水および表層堆積物の NP 濃度の水平分布を図24に示した。東京湾表層海水の NP 濃度は、多摩川河口や東京港沖など湾奥北西部で高く、東京や神奈川などの高度に都市化・工業化した地域から NP 関連物質が湾内へ負荷されていることを示唆している。それに対して、底層水では表層水と比べて濃度差がはっきりしておらず、表層水と底層水の水塊が異なることを反映する結果となった。しかしながら、全般的には湾奥北東部の濃度が高く、表層水とは濃度極大地域が異なることが観察された。さらに、表層堆積物では湾奥北東地域が高濃度を示し、海水中濃度の水平分布と比べて濃度極大地域が移動する傾向があった。一般に、ダイオキシンや多環芳香族炭化水素など低極性の汚染物質は湾奥北西部沿岸で表層堆積物中濃度が高いことが報告されており、それはこれらの物質が強い粒子吸着性を持つことから、懸濁粒子とともに汚染源近傍で堆積するためであると考えられている。一方で、NP や NPEO などの中極性物質については、湾内へ流入する淡水や海流の影響を受けて水塊とともにある程度移動し、湾奥北東部に堆積していると思われる。このことは、湾奥北東部の堆積物が NP や NPEO など中極性の汚染物質のシンクになり得ることを示唆している。魚種によっては、この地域の海を産卵場としているケースもあるため、今後も生態影響調査を含めたモニタリングの継続が必要である。

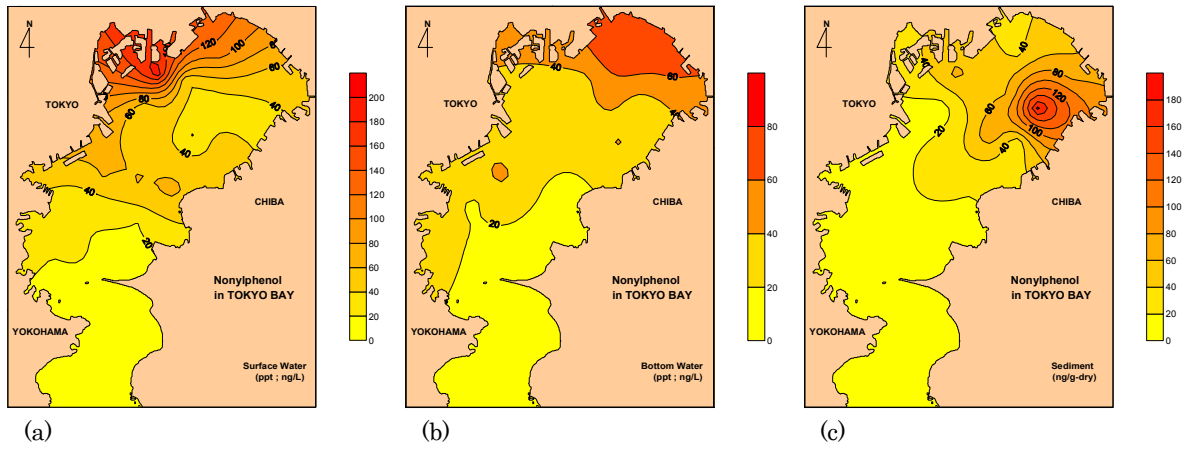


図24 東京湾で採取した (a) 表層海水, (b) 底層海水, (c) 表層堆積物中のノニルフェノール(NP)濃度の分布

2.2.2 地球規模の汚染—スキッドウォッチ

ダイオキシン類による地球規模の汚染実態を解明するために、イカの肝臓を指標として用い、外洋におけるダイオキシン類の分布とその発生源について調査を行った。一般に外洋海水中のダイオキシン類濃度は、極めて薄く、それらを直接測定することは容易ではない。しかし、イガイなどの二枚貝を使った「マッセルウォッチ」やイカを用いた「スキッドウォッチ」に代表される方法では、生物濃縮性を利用することにより、直接測ることのできない微量物質の環境濃度を間接的に知ることができる。また、イカは、外洋に広く分布し、栄養段階が比較的高く、寿命が比較的明確で、捕獲も容易である。また、ダイオキシン類に対してほとんど代謝能力を持たな

いという利点を持っている。

分析には肝臓のみを用いることにし、多数の試料を処理できるように、試料の抽出法及び前処理法を検討した。その結果、2, 3gの試料でも微量のダイオキシン類の異性体別測定が可能になり、外洋におけるダイオキシン類のモニタリングが可能になった。1995年から1997年にかけて太平洋と大西洋の各地(計25地点, 表6)で漁船により捕獲したアカイカ科(スルメイカなどが属す)の肝臓を用い、4~8塩素化ダイオキシン(PCDDsとPCDFs)の全異性体を測定した。

図25に示すように、北部北太平洋周辺で捕獲されたイカ肝臓中ダイオキシン類の濃度(平均54pg/g wet)は他よりも高く、特に、日本付近の海域で最高値(濃度:154

表6 イカ試験情報

| 試料記号 | 捕獲日 | 緯経度(度.分) | 海域 | 種 | 頭数/試料 |
|------|------------|-----------------|-------------|--------------------------------------|-------|
| CAN1 | 1996/8/27 | 39.55N, 69.51W | 北大西洋カナダ沖 | <i>Illex illecebrosus</i> | - |
| CAN2 | 1996/6/22 | 39.55N, 69.51W | 北大西洋カナダ沖 | <i>Illex illecebrosus</i> | - |
| NZ | 1996/2/20 | 46.14S, 170.29E | ニュージーランド近海 | <i>Nototodarus sloani</i> | - |
| JP | | | 日本海近海 | <i>Todarodes pacificus</i> | - |
| 0747 | 1996/6/24 | 40.30N, 174.00W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 10 |
| 0748 | 1996/7/4 | 41.47N, 169.39W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 10 |
| 0749 | 1996/7/7 | 41.02N, 161.25W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 10 |
| 0750 | 1996/7/10 | 42.05N, 154.36W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 10 |
| 0751 | 1996/7/27 | 45.50N, 143.00W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 8 |
| 0752 | 1996/7/30 | 45.44N, 152.26W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 11 |
| 0753 | 1996/7/27 | 46.01N, 141.00W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 7 |
| 0754 | 1996/7/11 | 41.45N, 166.04E | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 6 |
| 0755 | 1996/7/9 | 41.25N, 169.59E | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 12 |
| 0756 | 1996/6/19 | 41.30N, 179.30W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 10 |
| 0070 | 1997/10/24 | 34.00N, 160.00W | 北太平洋北部 | <i>Sthenoteuthis oualaniensis</i> | 17 |
| 0071 | 1997/4/28 | 37.00N, 155.02E | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 3 |
| 0072 | 1997/6/27 | 40.57N, 163.46W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 2 |
| 0073 | 1997/5/9 | 37.30N, 175.31E | 北太平洋北部 | <i>Onychoteuthis borealijaponica</i> | 2 |
| 0074 | 1997/5/10 | 38.30N, 175.29E | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 2 |
| 0075 | 1997/10/18 | 37.00N, 164.00W | 北太平洋北部 | <i>Ommastrephes bartrami</i> | 4 |
| 0080 | 1995/9/17 | 8.00S, 85.00W | 赤道太平洋東部 | <i>Dosidicus gigas</i> | 1 |
| 0086 | 1995/11/23 | 13.00S, 81.43W | 赤道太平洋東部 | <i>Todarodes filippovae</i> | 10 |
| 0087 | 1995/9/12 | 8.00S, 95.00W | 赤道太平洋東部 | ペルードビイカ(和名) | 10 |
| 0114 | 1996/3/20 | 50.05S, 63.20W | 南太平洋アルゼンチン沖 | <i>Illex argentinus</i> | 27 |
| 0115 | 1995/10/9 | 03.47S, 81.43W | 赤道太平洋東部 | <i>Dosidicus gigas</i> | 5 |

pg/g wet, TEQ : 9.6 pg-TEQ/g wet) を示す結果となった。また、南半球のダイオキシン類レベルはそれと比べてかなり低く、赤道付近ではほとんど検出できないレベルであることが分かった。この調査で、ダイオキシン類は、予想以上に広範囲の海洋環境を汚染しているということが確認された。北半球の海洋汚染の程度が大きいことから、北半球に集中する工業国の影響は無視できないといえよう。特に日本付近のダイオキシン類濃度は高く、日本とその周辺国がその汚染原因になっている可能性は

高い。

また、検出されたダイオキシン類の異性体濃度組成は海域毎に非常によく似ており、その海域を象徴するような組成があることが分かった(図26)。その異性体組成を手がかりに、検出されたダイオキシン類の発生源推定を試みた。発生源データには、学術文献値や公開された官公庁の調査値、自主分析によるものを用いた。詳細なダイオキシン類異性体濃度があるものは220件であった。データは、組成比に換算し、発生源ごとに K-means ク

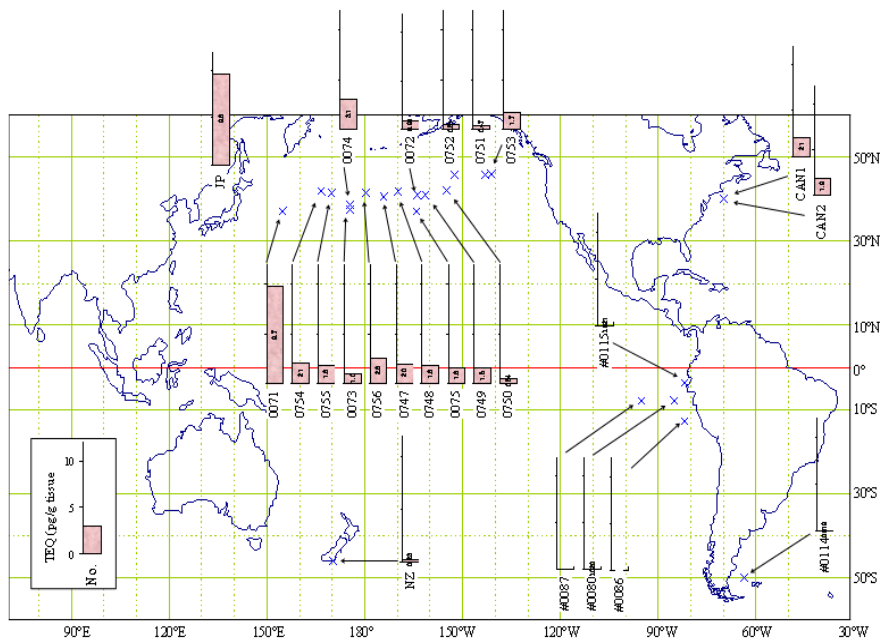


図25 外洋におけるダイオキシン類分布
(イカ肝臓中のダイオキシン類 TEQ 濃度 pg-TEQ/g 組織重)

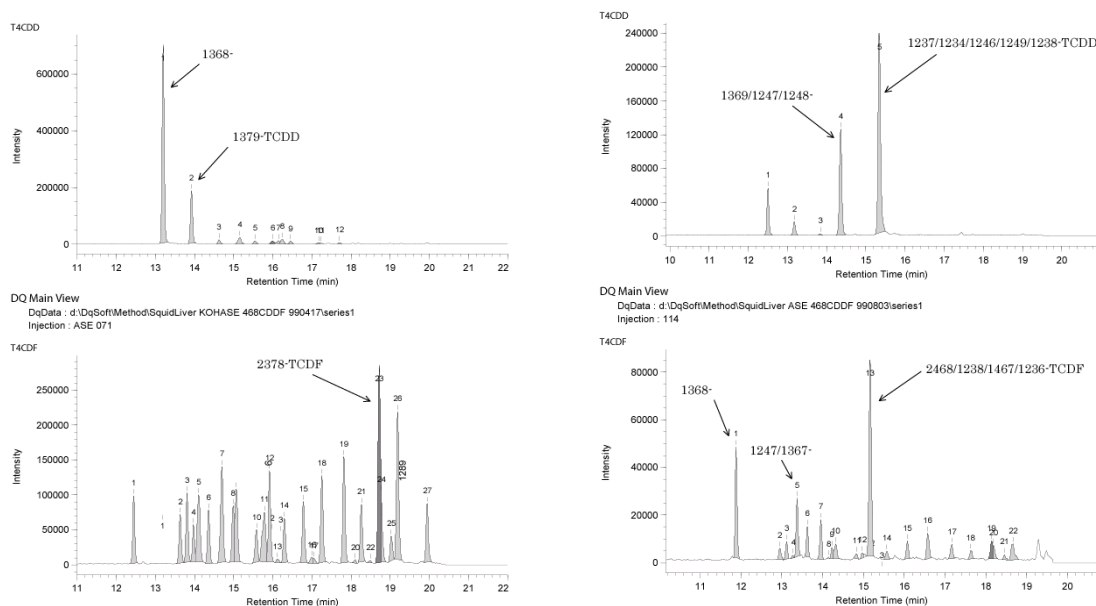


図26 海域におけるイカ肝臓中のダイオキシン類組成の差
右：北太平洋 (0071), 左：アルゼンチン沖 (0014)

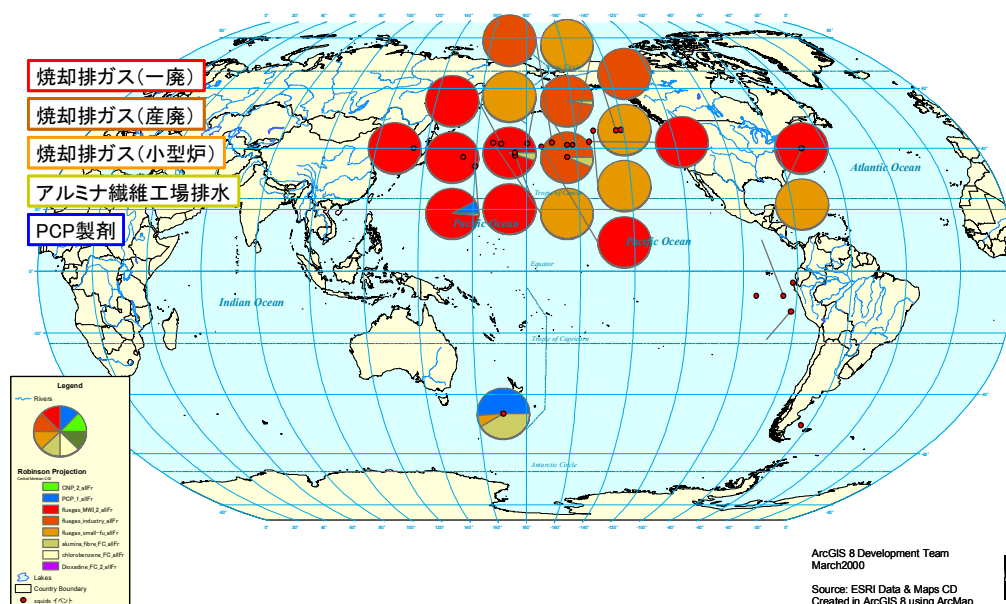


図27 イカ肝臓中のダイオキシン類の推定発生源寄与率
100成分使用時（異性体組成比）・関数関係解析 CMB による計算

ラスティングなどの統計処理を行い、発生源に特徴的なものをその中から選定した。このような前処理を経た発生源データとイカの肝臓データを、数種類のケミカルマスバランス（CMB）法により解析し、発生源の寄与率を推定した。その結果、試みた方法の中では推定値とのズレが最も少なかった関数関係解析モデル CMB による計算結果では、北太平洋から捕獲されたイカ肝臓中のダイオキシン類の発生源は、ほぼ100%が燃焼起源であると推定された（図27）。しかし、それでも推定結果の信頼性は必ずしも高いとはいえなかった。その原因には、発生源から放出されたダイオキシン類がイカに取り込まれるまでに組成の変化を起こすことが考慮されていないことと、未知の発生源が存在することなどが考えられた。

このように、イカを活用することによって、海洋全域におけるダイオキシン類の分布・動態及びその起源の推定までが可能になることが分かった。海洋に限らず環境におけるダイオキシン類の分布と動態に関する研究は、いまだに進展しているとはいえない。この種の研究なくしては、汚染源から放出されたそれらが我々の体内に取り込まれるまでの過程を、正確に把握することは不可能である。このことは、人やその他の生物に対するリスクを評価する上でも非常に重要であると考えられる。今後、調査数を増やせば、さらに広範囲で精度の高い研究が行えることが期待できる。

2.3 生物影響

2.3.1 野生生物への影響

霞ヶ浦、東京湾をフィールドとして内分泌かく乱の実態解明のための調査を行った。巻貝類におけるインボセックスと有機スズ汚染に関する全国的な調査、アワビ類の内分泌かく乱に関する全国規模の実態調査を行った。巻貝におけるインボセックスの発生メカニズムにおける Retinoid X receptor (RXR) の関与を明らかにした。

(1) 巻貝類における内分泌かく乱と有機スズ汚染

1) アワビ類の内分泌かく乱と有機スズ汚染

1970年以降、邦産アワビ資源の減少傾向が続いている。その原因については、乱獲説や磯焼けによる餌の海藻の不足説、被食圧の増大説、病原生物による大量死説など種々の仮説が提起されてきたが、いまだ明らかでない。一方、アワビ類は、いわゆる天然個体と種苗生産されて放流された人工個体とが殻頂部の色で区別できるのだが、それによると、国内のある海域（B 海域）では天然個体が1991年以降、ほぼ消滅してしまったことがわかる（図28）。すなわち、この海域では天然アワビの繁殖が極端に阻害されていることが示唆され、乱獲説に対する疑問を抱かせる。我々は、イボニシなどの新腹足類と中腹足類に有機スズ（トリブチルスズ（TBT）及びトリフェニルスズ（TPT））化合物によって引き起こされるインボセックスと類似の現象がアワビ類を含む原始腹足類にも生じて

きた可能性があると考え、上述の全国的なアワビ資源の減少要因の一つに有機スズ汚染が関与しているとの作業仮説を設定し、フィールド調査といくつかの室内実験を行ってきた。その結果、①有機スズ汚染が進行してきた海域（B 海域）では雌雄の性成熟の同調性が観察されないなどの生殖年周期に乱れが見られた（図29）、②卵巣内で精子形成が観察されるなどの卵精巣を有する個体が B 海域産の雌の約20%で観察された、③対照海域（A 海域）から B 海域への移植実験により、組織中への有機スズの有意な蓄積と卵巣内での精子形成（約90%）が観察された（図30）、④人工海水と有機スズを用いた2ヵ月間の流水式連続曝露試験の結果、組織中への有機スズの有意な蓄積と卵巣内での精子形成（約80%）が観察された、⑤ TBT 濃度と卵巣中の精子数との間に用量依存性が観察された（図31）、などの知見が得られた。

また、上述の内分泌かく乱現象がその後も B 海域のアワビ個体群に継続して観察されるかどうかを明らかとするため、引き続き定期的にサンプリング調査を行った。

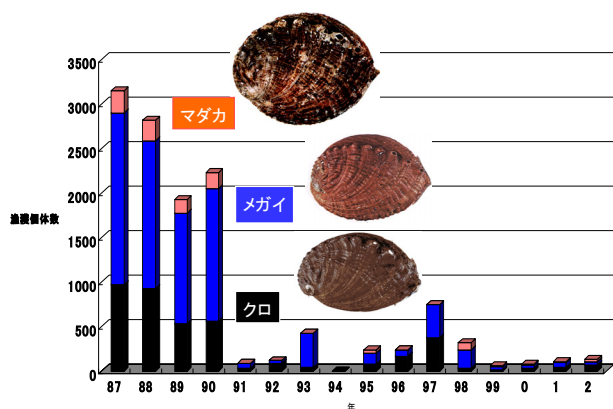


図28 B 海域における天然アワビの漁獲個体数の経年変化

このうち、1998年1月から1999年3月までの調査結果では、B 海域産のマダカアワビ及びメガイアワビにおいて、雌雄の性成熟の同調性が観察されないなどの生殖年周期の乱れが引き続き観察された。また卵巣内で精子形成が観察されるなどの卵精巣を有する個体が、B 海域のマダカアワビ及びメガイアワビの雌のうち、それぞれ19%及び29%で観察された。これに対し、A 海域産のアワビ標本では雌雄の性成熟に同調性が見られ、また卵精巣が認められなかった。一方、組織中ブチルスズ及びフェニルスズ化合物の濃度は、いずれも B 海域産アワビ標本において A 海域産アワビ標本よりも有意に高かった（ブチルスズ $p < 0.05$, フェニルスズ $p < 0.01$:)。なお、前回調査時（1995年9月～1996年11月）の結果と比べて、総ブチルスズ及び総フェニルスズ濃度が、それぞれ約1/4及び1/2に低減し、トリ体についても FAO/WHO や厚生省（当時）が定めた TPT や TBT の一日摂取許容量の水準よりはるかに低かった。

さらに、TBT などの有機スズ曝露による産卵、受精、

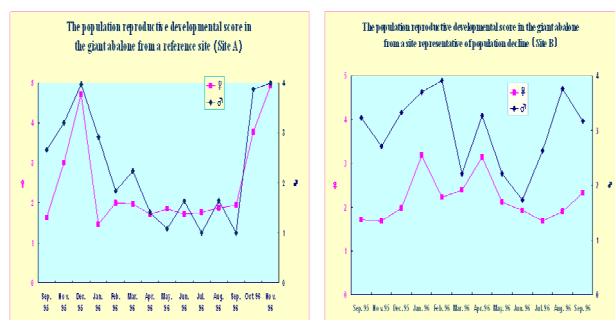


図29 対照海域（A 海域：左）と漁獲量激減海域（B 海域：右）のマダカアワビの生殖年周期（1995年9月～1996年11月）

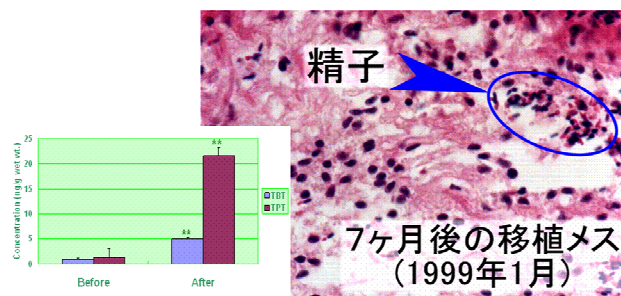


図30 対照海域（A 海域）から漁獲量激減海域（B 海域）へのメガイアワビの移植実験
組織中への有機スズの有意な蓄積とともに約90%の雌の卵巣内で精子形成が観察された。

Spermatozoa in ovarian tissues of female abalone exposed to TBT for 3 months

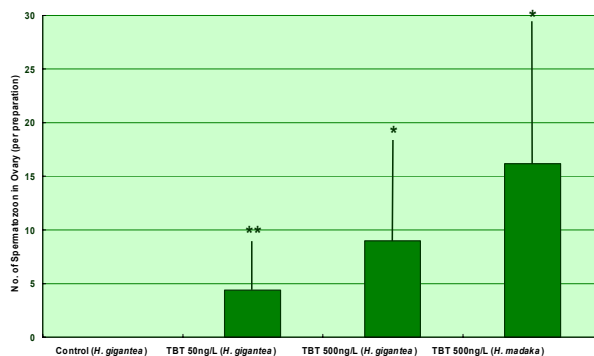


図31 TBT の曝露濃度とアワビ類の雌の卵巣中における精子数との関係

胚発生、幼生の遊泳行動等の活力、着底、成長及びアワビ資源への加入に至る各過程に及ぼす影響を評価するための種苗生産試験、胚発生及び浮遊幼生に対する有機スズ化合物の毒性試験、フィールドにおける幼生の分布と着底稚貝の成長に関する潜水観察を実施し、解析を行った。このうち、アワビ類のベリジャー幼生及び着底稚貝に対する有機スズ化合物の半数影響濃度 (EC50) を実験的に算出した結果、かつて実在した有機スズ濃度で幼生や稚貝の生残や成長に悪影響が生じていたと推察された (表7)。

表7 TBTのアワビ浮遊幼生への影響濃度と実在濃度

| | 48h LC ₅₀ | 48h EC ₅₀ | 48h EC ₁₀ |
|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | μg/L | μg/L | μg/L |
| クロアワビ | 5.4 | 0.29 | 0.04 |
| マダカアワビ | 1.2 | 0.16-0.56 | 0.04-0.07 |
| B海域 | mean | 0.036 | |
| | min.-max. | 0.001-0.29 | |

From Horiguchi *et al* (1998) and Treuner *et al* (2005)

2.3.2 有機スズが引き起こす巻貝類のインポセックスの誘導メカニズム

(1) インポセックスの誘導メカニズムに関する既存の仮説の検証

船底塗料などとして使用されてきた有機スズ化合物がごく低濃度で巻貝類に特異的にインポセックスと呼ばれる雌の雄性化を引き起こすことが明らかにされているが、その誘導・発現機構の詳細は明らかでない。これは巻貝類の生殖生理に関する基礎的な知見が不足しているためである。

我々は巻貝類の生殖に関する生理・生化学的知見の集積に努め、インポセックスと呼ばれる雌の巻貝類の雄性化現象をめぐる、有機スズ化合物がどのように作用するかの解析を行うことを目的として研究を実施した。

まず、インポセックス誘導メカニズムに関する既存の4つの仮説 (アロマトラーゼ阻害説、アンドロゲン硫酸抱合能阻害説、脳神経節障害説、APGWamide 説) の検証を目指し、ステロイドホルモンとその受容体、アロマトラーゼに代表される性ステロイドホルモン代謝酵素、神経ホルモンとしての神経ペプチド、生体アミンと神経作用性アミノ酸に焦点を当てて研究を推進したが、いずれもインポセックスを引き起こす有力な仮説としては支持されなかった。

(2) インポセックスの誘導メカニズムに関する新たな仮説の提示：レチノイド X 受容体 (RXR) 仮説

インポセックス発現機構を解明する一環として、核内受容体の一つであるレチノイド X 受容体 (RXR) に注目し、その特異的リガンドである9-*cis* レチノイン酸 (RA) を用いてイボニシのインポセックスに及ぼす影響を検討した。すなわち、茨城県ひたちなか市平磯で採集したイボニシを用いて、雌のみを選び出して20個体ずつの3グループに分け、対照区 (牛胎児血清 (FBS)), 9-*cis* RA 区及び塩化トリフェニルスズ (TPTCl) 区として、試験溶液をイボニシの足部に注射して流水環境下で1ヵ月間飼育した。

その結果、9-*cis* RA 区でインポセックス出現率が50%であり、対照区 (FBS) の10%に対して1%危険率で有意差が認められ (図32)、ペニス長及び輸精管順位においても、それぞれ、1%及び0.1%危険率で対照区と有意差が見られた (図33)。ペニスが伸びた個体では、TPT 区と同様、最長で6 mm を超え、ペニスであることが組織学的に明瞭に認められた (図34)。我々はこれまでにインポセックス発症機構を探る種々の実験を行ってきたが、これほど明瞭にペニス伸長を引き起こした物質は、TBT や TPT などの特定の有機スズ化合物以外では、9-*cis* RA が初めてである。また TBT などの有機スズ以外の物質でペニス伸長をこれほど明瞭に引き起こした物質は文献にも見当たらず、世界規模で見ても、9-*cis* RA は初めて確認された有機スズ以外のインポセックス増進作用を持つ物質である。また、3種類の濃度の9-*cis* RA を用いて筋肉注射試験を再度行った結果、9-*cis* RA のインポセッ

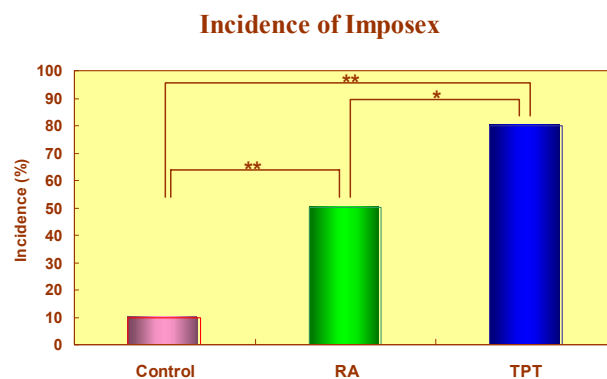


図32 筋肉注射1ヵ月後の雌イボニシにおけるインポセックスの出現率
Control: 対照, RA: 9-*cis* レチノイン酸, TPT: 塩化トリフェニルスズ (以下の図でも同じ)

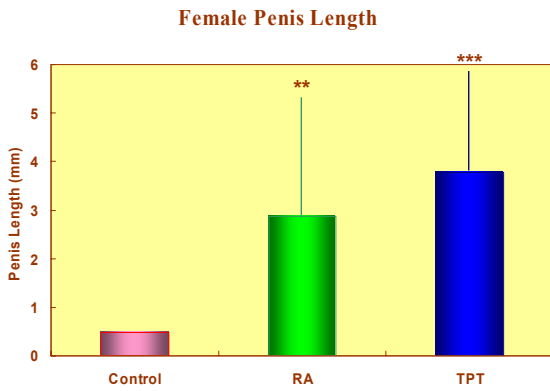


図33 筋肉注射1ヵ月後の雌イボニシにおけるペニスの長さ

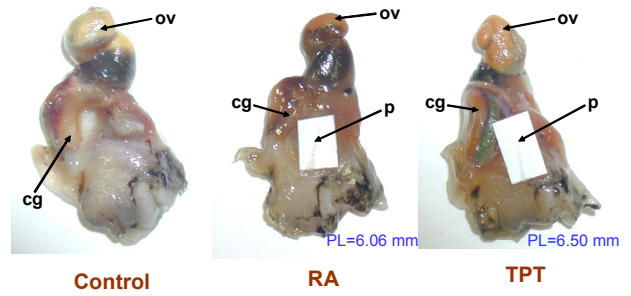


図34 筋肉注射1ヵ月後の雌イボニシにおいて観察されたペニス
cg: 卵嚢腺 (輸卵管の一部), ov: 卵巣, p: ペニス, PL: ペニス長さ

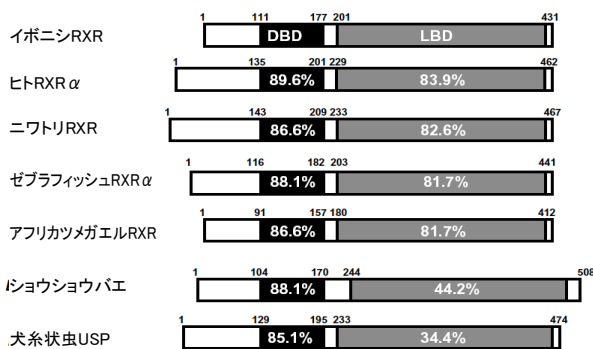


図35 イボニシと様々な動物のRXR及びUSPにおけるアミノ酸配列の相同性
DBD: DNA結合部位, LBD: リガンド結合部位

クス増進効果には用量依存性が認められた。

一方、興味深いことに、共同研究者である大阪大学の西川淳一助教授グループは、TBTやTPTがヒトRXRに対して、RXRの本来のリガンドである9-cis RAと同等の強いアゴニスト活性を有していることを観察している。RXRは無脊椎動物から脊椎動物まで進化の過程で広範な動物で保存されていることから、イボニシなどの巻貝類もこれを有する可能性がある。そこで、イボニシからRXRをクローニングし、そのアミノ酸配列を他の動物と比較した結果、DNA結合部位のみならず、リガンド結合部位においても高い相同性が観察された(図35)。また、イボニシRXRには9-cis RAが濃度依存的に結合し、TBTやTPTがそれを阻害する作用を持つことなども明らかとなった(図36)。

以上の結果より、RXRに対するTBTやTPTのアゴニスト作用がインボセックス現象の誘導・発現に深く関わっていることが示唆された。

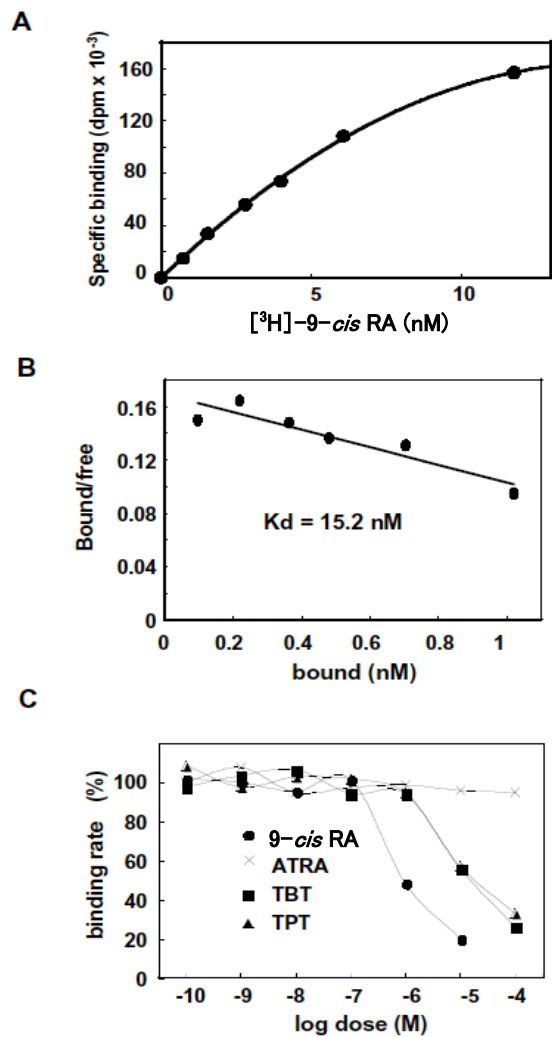


図36 イボニシRXRの各種特性
A: 9-cis レチノイン酸の濃度依存的結合
B: 9-cis レチノイン酸の解離定数 (Kd)
C: 9-cis レチノイン酸に対する all-trans レチノイン酸 (ATRA), トリブチルスズ (TBT) 及びトリフェニルスズ (TPT) の競合阻害性

2.3.3 実験動物を用いた研究

甲状腺ホルモン阻害剤、環境ホルモン、有機ヒ素化合物の脳神経系、行動への影響を実験動物を用いて行った。ダイオキシン類については、授乳期曝露による甲状腺ホルモン低下、水腎症発症について検討し、メカニズムを明らかにした。

(1) 多動症モデル実験と内分泌かく乱化学物質の評価
生物としての複雑なヒトの成り立ちを理解したり、ヒトの疾病を治すことを目的として、さまざまなモデル動物が研究対象とされてきている。自然環境にあるモデル動物、自然発症したミュータントモデル動物、そして遺伝子工学的手法を駆使したモデル動物など実に多彩である。モデル動物の一般的な特徴は、1) 世代交代期間が短いこと。2) 遺伝学的解析に適していること。特に、ゲノムプロジェクトが終了あるいは進行中であること。3) 安価なこと。4) 生育しやすいこと。5) 利用する研究者のサポート体制が確立していること。そして、明白ではあるが、6) 複雑なヒトの成り立ちや疾病が単純化されていることであろう。

ヒトの疾患を単純化した疾患モデル動物は、当然ながらヒトの疾患の特徴を全て備えていない。従って、同じ疾患名のモデル動物でも病態が異なる場合がある。例えば、選択的ドーパミン神経変性疾患で、振戦、無動、固縮、姿勢反射障害といった運動障害がみられるパーキンソン病のモデル動物もいくつかの方法で作製されてきている。非遺伝性パーキンソン病の環境因子として歴史的に最も精力的に研究されてきている神経毒 MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine) で作製されたモデル動物の神経には、ヒトのパーキンソン病患者に特徴的な Lewy body は観察されない。一方、近年パーキンソン病の環境因子として注目されている農薬ロテノンによるモデル動物では Lewy body の封入体を伴う。しかし、どちらのモデル動物が優れているかを論じることは困難である。両モデル動物において、環境因子がパーキンソン病様病態をもたらすことを実証しているからである。

これらの方法以外にもパーキンソン病モデル動物が作製されてきている。こうした研究を通じ、ヒトのパーキンソン病の治療に L-DOPA 補充法、細胞療法、遺伝子治療の可能性を提示してきたことは、疾患モデル動物を対象とした研究の大きな成果と言える。こうしたモデル動

物の有益性に鑑み、私たちは内分泌かく乱化学物質が発達期の脳・神経系に影響を及ぼし、多動症をきたすか否かをモデル動物により検討を加え、若干の知見を得たので報告したい。

今日のヒトの疾患で多動症が観察されるのは、注意欠陥多動性障害 (ADHD) や自閉症である。いずれも発達期にある脳の器質的障害とされている。これらの疾患は、言語の獲得性の観点から明瞭に区別されるが、場にふさわしくない多動性、衝動性、不注意、他人とのコミュニケーションが困難なこと、反社会的等が特徴とされている。従って、多動症モデル動物は、これらの疾患の特徴から行動面の特徴である多動を抽出したものである。洋の東西を問わず、多動症モデル動物は ADHD のモデル動物と同義的に用いられている場合が多いが、多動症は自閉症の特徴の一つでもある。

先駆的な多動症モデルラットは、1976年に Shaywitz らによって報告された。当時は、目に見えないような小さな障害の原因が脳にあるに違いないとされた微細脳機能不全 (minimal brain dysfunction) のモデルと称された。彼らの方法は、生後 5 日齢の雄ラットの大槽内に 6-水酸化ドーパミン (100 μ g ; 約 500nmol 相当) という試薬を投与し、3~4 週齢で運動量が増加するというものである。多動になったラット脳内のドーパミン含量が特異的に減少していることを併せて報告しているが、6-水酸化ドーパミンによる多動症の分子機構に関しては今日もなお不明な点が多い。

発達期にある脳が内分泌かく乱化学物質の影響を受けるのではないかと懸念され始め、PCB 曝露地域の子供の IQ が低いという報告やヒトへのその緒から種々の内分泌かく乱化学物質が検出されたという報告などが相次いできている。そこで、私たちは内分泌かく乱化学物質により脳・神経系の発達障害をもたらされ多動症になりうるかどうかの仮説を Shaywitz らの方法に法って検証することにした。大槽内投与法は実生活での曝露ルートとしては稀なケースであるが、ビスフェノール A やフタル酸エステルなどの内分泌かく乱化学物質は、胎盤や血液脳関門を通過するという事実を考慮し、あえて原著どおり大槽内投与法を選んだ。内分泌かく乱化学物質が脳内に確実に入った場合の行動レベルへの影響を調べることに焦点を合わせた。

最初に、ビスフェノール A (20 μ g ; 87nmol 相当) を生後 5 日の雄ラットに 1 回大槽内投与した。ヒトの学童期に相当する 4~5 週齢でラットの自発運動量を測定した。

自発運動量は、測定用ラットをホームケージに入れ、防音箱にセットした。測定用センサーは主にラットの移所行動を測定するが、立ち上がり・身繕い全てをカウントし、これらの総和をもってラットの自発運動量とした。ラットの自発運動量は明暗に依存するので、防音箱のライト照明は、12時間サイクルの明暗で測定した。対照ラットの自発運動量を基準に自発運動量が統計学的に亢進したラットを多動性障害と判定した。

測定の結果、6-水酸化ドーパミンによる多動プロフィールと近似し、暗期12時間における自発運動量は、対照ラットに比べ約1.6倍増加することが明らかになった。リズムの位相に変化はなかった。体重の増え方にも大きな差は見られない。

さらに、ビスフェノール A の用量依存性を検討した(図37)。20ng のビスフェノール A を大槽内投与してもラットの多動症は見られなかった。しかし、200ng のビスフェノール A を大槽内投与すると有意に多動症が惹起された ($p < 0.05$)。2 μg のビスフェノール A の効果は、20 μg のそれと同じだった ($p < 0.001$)。従って、ビスフェノール A によるラット多動症は、大槽内投与という方法論的アーティファクトでないこと、そして、構築した実験系では200ng のビスフェノール A が脳内に確実に入ると多動症が検出可能であることが明らかになった。

同システムにおいて、固定量 (87nmol ; 20 μg ビスフェノール A に相当) で他の内分泌かく乱化学物質をスクリーニングした結果、従来から神経毒性が知られているトリブチルスズが陽性であった。また、これまで報告のない *p*-ニトロトルエンもラット多動症を引き起こした。一方、アジピン酸、オクタロスチレン、ベンゾヘノン、アミトロール等は陰性であった(図38)。現在のところ、内分泌かく乱化学物質の構造と活性との相関性は不明である。

以上のようにして、Shaywitz らの方法を用いることにより内分泌かく乱化学物質の中にはラットの多動症を惹起し得るものがあることが明らかになった。

最後に、環境曝露経路としての経口曝露による内分泌かく乱化学物質の脳・神経系への影響を調べた。生後5～6日齢の新生仔ラットに内分泌かく乱化学物質 (10～60mg/kg) の経口投与を始めた。内分泌かく乱化学物質はオイルミルクに懸濁し、授乳期間投与を続けた。3週齢を目処に離乳し、内分泌かく乱化学物質の投与を止め、4～5週齢でラットの自発運動量を測定した。

測定の結果、内分泌かく乱化学物質の中には授乳期間経口曝露すると、ラット多動症をもたらすものがあることが確認された。

私たちは、過去に「胎児性水俣病」という重篤な例を見聞した。今日、このようなケースはほとんど見受けられなくなってきているが、「何か変、どこか変」という子供たちが増えてきていると指摘されてきている。こうした場合の原因の一つに内分泌かく乱化学物質を含めた環境因子の影響が取り沙汰されている。こうした状況の中で、僅かな影響を鋭敏に検出・評価する方法の確立とともに、その原因解明が急務になってきている。

本研究において、ラット脳・神経系の発達は内分泌化学物質によって障害されることが大槽内投与法と経口投与法によって示された。両方法には一長一短あるが、両者を組み合わせることによって多種類の内分泌かく乱化学物質の僅かな影響の検出に有効であると考えられる。また、内分泌かく乱化学物質に対してさらに感受性が高いと予想される胎児期での影響を検出する方法の開発に本研究成果は大きく寄与するものと期待される。

本研究の遂行に当たり、増尾好則博士(産業技術総合研究所)に感謝いたします。

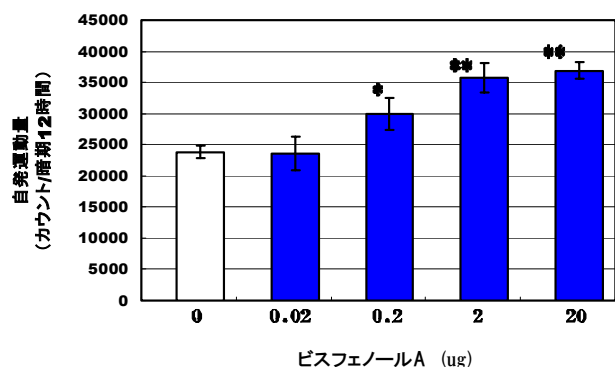


図37 ビスフェノール A の大槽内投与によるラット多動症の用量依存性

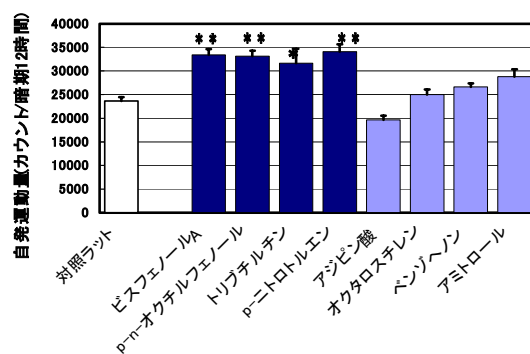


図38 大槽内投与によりラット多動症を惹起する内分泌かく乱化学物質のスクリーニング

(2) ジフェニルアルシン酸の行動影響

近年茨城県神栖町木崎地区住民に睡眠障害、歩行障害、手足のしびれ、ふらつき等の神経症状、行動障害を示す例が多発し、また入院にまで至る事例も生じた。さらに同地区で精神的な発育に問題が認められる小児の事例も発生した。当初原因不明であったが、同地区の井戸水からヒ素換算で4.5ppm のジフェニルアルシン酸が検出されたことから、それが原因である可能性が浮上した。現在ではジフェニルアルシン酸に加え、モノフェニルアルソン酸も同地区井戸水に含まれること、また同地区周辺で栽培された米中にメチルフェニルアルシン酸も見いだされており、それらの関与も疑われている。

ヒ素化合物の毒性については、古くから関心がもたれ多くの研究がなされてきた。しかし、今回問題となっているジフェニルアルシン酸を中心とした一部の有機ヒ素の毒性については、知見がほとんどないのが現状である。そのため同地区住民に見られる種々の健康問題のどこまでがこれら有機ヒ素によるものであるのかは、現在の所不明である。特に、住民に中枢神経系障害が多くみられるものの、上記有機ヒ素の中枢神経系に及ぼす作用については何ら知られていない。

そこでジフェニルアルシン酸が中枢神経系機能に影響を及ぼしうるのか、及ぼすとしたらどのような機能にどのような影響を及ぼすのか、そしてそれはどれ位の量で発生するのかを明らかにすることを目的として本研究を実施した。

実験には ICR 系雄マウス（実験開始時10週齢）を用いた。動物はアルミ製ケージに1ケージ当たり3匹収容して飼育した。餌として市販の固形飼料（日本クレア）を与え、水は水道水あるいはジフェニルアルシン酸を溶解した水道水を与えた。ジフェニルアルシン酸の濃度は30, 100, 300ppm（ヒ素換算で8.6, 28.6, 85.9ppm）とした。餌、飲料水いずれとも自由摂取とした。実験期間を27週間とし、この間連続してジフェニルアルシン酸溶液を与え、各種行動試験を実施した。原則的に、奇数週にシャトル型条件回避反応試験を、偶数週に移所運動活性の測定及びブリッジテストを反復して行った。また投与15週目に高架式十字迷路試験、18週目に受動的回避反応試験を実施した。シャトル型条件回避反応試験を実施するときには毎回体重を測定した。死亡を観察した場合はその日時を記録した。

300ppm のジフェニルアルシン酸を投与したマウスで

は、6週目までに全て死亡した。またそれ以前に投与後1週目において著しい体重の減少が認められた。従って、この濃度ではマウスで著しい毒作用を発揮するといえる。また100ppm 投与群でも27週間の投与期間中に10匹中3匹が死亡し、また明確な体重増加の遅延が認められた。その程度はより軽度ではあったものの、30ppm でも死亡例が現れ、成長の遅延傾向が観察された。少なくともマウスにおける致死作用の NOEL は、30ppm よりも低いものとなろう。

100ppm 以下の投与の影響は、行動面でさらに明確に現れた。移所運動活性の有意な増加が30ppm 以上で、投与2週間後に観察された（図39）。一般に、化学物質の中枢作用は興奮性と抑制性に大別される。興奮性の化学物質はマウスの運動活性を増加し、抑制性の化学物質は逆に低下させる。従って、ジフェニルアルシン酸は中枢興奮作用を有すると考えられる。100ppm 投与群で死亡した動物は、死亡前に、刺激を与えるるとてんかん様けいれん発作（間代性けいれん）を示した。てんかん様けいれん発作は中枢神経系が極度に興奮している状態を反映しているので、この点からもジフェニルアルシン酸が中枢神経系に及ぼす影響は基本的に興奮性であると考えられる。24週間の観察期間中、この移所運動活性増加作用は減弱しなかったことから、この作用に対して耐性が生じないものと考えられる。むしろ、24週目では、その効果は増大していた（図39）。長期曝露により、ジフェニルアルシン酸のこの効果に対して感受性が亢進する可能性が考えられる。あるいは、ジフェニルアルシン酸が脳内に蓄積する可能性も否定できない。

加えて、ブリッジテストにおける成績の悪化がジフェニルアルシン酸の作用のもう一つの特徴であった（図40）。6週目の時点で濃度に依存した滞在時間の短縮傾向が認められたが、この効果は統計学的には有意ではない。その後試験を繰り返すと、成績の向上（滞在時間の延長）が認められた。これは反復して試験を実施したことによる訓練効果と考えられる。ところが、24週目で同試験を実施したところ。成績の悪化が認められた。特に100ppm 群では短時間で棒上から落下する動物が多くみられ、平均値でも有意な滞在時間の短縮が認められた。ブリッジテストでは、マウスを細い棒上に置き、そこにとどまっていられる時間を測定している。従って、動物は平衡感覚に基づき、四肢を上手く動かしバランスを維持すること（協調的運動能力）を要求される。神栖町住民にふら

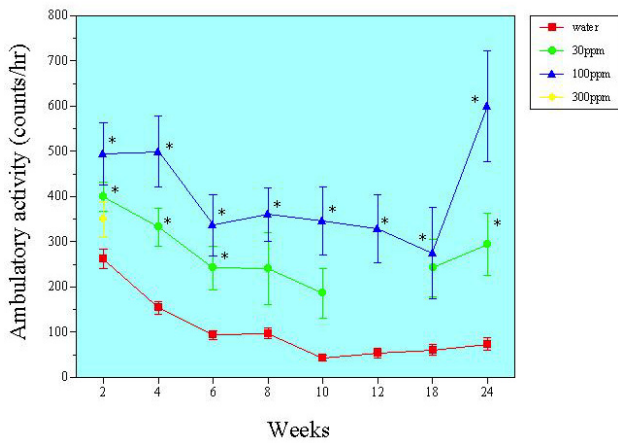


図39 ジフェニルアルシン酸投与が移所運動活性に及ぼす影響

つきや歩行障害が見いだされているが、ブリッジテストの成績は、ヒトでのこの様な影響と関連するかもしれない。またこの影響も曝露期間が長くなると顕在化することから、ジフェニルアルシン酸に対して感受性が亢進するか、あるいはジフェニルアルシン酸が脳内に蓄積することが考えられる。

他方同一の動物について15週目に高架式十字迷路試験を実施したところ、明確なジフェニルアルシン酸の影響は認められなかった。高架式十字迷路試験は情動、特に不安に対する化学物質の影響を評価する方法である。従って、ジフェニルアルシン酸は情動（不安）には影響を及ぼさない可能性が考えられる。

また同一の動物について18週目に受動的回避反応試験を実施した。再生試行時の反応潜時について、群間で有意な差は認められなかった。受動的回避反応試験は記憶・学習能力の評価法である。従って、ジフェニルアルシン酸は記憶・学習能力に影響を及ぼさない可能性が考えられる。

さらに同一の動物について、課題遂行能力に及ぶ影響を検討するために、シャトル型条件回避反応試験を定期的実施した。ジフェニルアルシン酸を投与しても、課題遂行能力の障害は認められなかった。100ppm 投与群ではむしろ成績の向上が観察された。

今回の実験で、ジフェニルアルシン酸は30ppm（ヒ素換算で8.6ppm）でも行動面に明確な影響を及ぼすことが判明した。従って今後、さらに低い用量の影響について検討する必要がある。また、投与が長くなると影響が増悪する傾向が認められた。神栖町住民は、数年ジフェニルアルシン酸等を摂取していたと考えられているので、

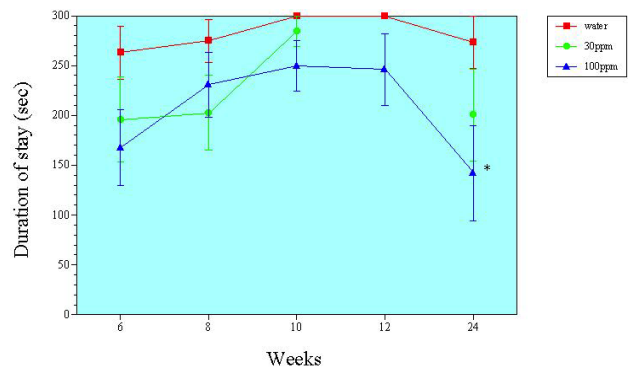


図40 ブリッジテストにおけるジフェニルアルシン酸投与の影響

低用量のより長期間の曝露の影響について検討する必要もある。

今回の研究から、ジフェニルアルシン酸は主に運動調節機能に選択的に影響を及ぼす傾向が認められた。この判断が正しいのか、他の中枢神経機能にも影響が及びうるのかを明らかにすることも今後の課題である。そのためには、さらに多くの種類の行動試験を実施し、より詳細な行動毒性学的プロファイルを明らかにする必要がある。

(3) 経母乳ダイオキシン曝露のマウスにおける水腎症発症と毒性メカニズムの解明

ダイオキシン曝露による水腎症の発症は古くから知られている。本研究では、授乳期のダイオキシン曝露でマウスは水腎症を発症するが、この場合は従来から知られていた毒性メカニズムと異なる新たな水腎症発症メカニズムによるものであることを証明した。すなわち、これまでは TCDD 曝露が尿管の上皮細胞の異常増殖をもたらし、その結果、尿路の閉塞が起こり水腎症を発症すると考えられていた。我々は TCDD が発育期の腎臓尿管のイオンチャネル関連遺伝子発現へ影響を及ぼし、イオンチャネルの障害による尿の排泄異常が水腎症発症のメカニズムであることを *in vivo* および *in vitro* 実験で証明した。

In vivo 実験：出産後 1 日目の母マウスに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を経口的に 1 回投与すると、仔マウスは TCDD10 日目頃までに水腎症を発症する(図41)。この場合は、TCDD 曝露による尿管の上皮細胞の異常増殖や、尿路の閉塞を認めなかった(図42)。授乳期 TCDD 曝露した仔マウス腎臓において TCDD に

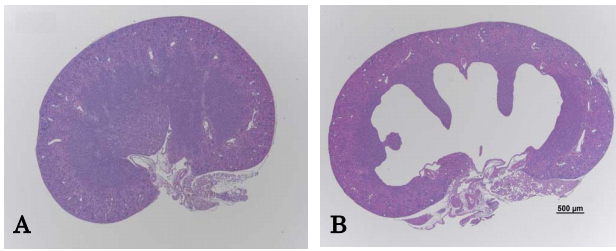


図41 授乳中の低用量 TCDD に曝露した仔マウス腎臓組織 (HE: 染色)
 (A) 対照群14日齢雄, 正常マウス腎臓
 (B) 10µgTCDD/kg 投与14日齢雄マウス, 水腎症

よる遺伝子発現レベルの変動を調べると, TCDD 曝露により, 7日齢仔マウスの腎臓において cyclooxygenase-2 (COX-2) および interleukin-1b (IL-1b) 遺伝子発現レベルの顕著な上昇と, NaK2Cl cotransporter (NKCC2) 遺伝子及び renal outer medullary K⁺ (ROMK) 遺伝子発現レベルの有意な低下を認めた (表 8)。さらに7日齢の仔マウスでは prostaglandin E2 (PGE2) の尿中排泄増加を認め, COX-2低下の影響が確認された。阻害剤投与実験で, TCDD 曝露と同時にインドメタシン誘導体をマウスに投与すると, TCDD による尿中への PGE2排泄増加はなく, 水腎症の発症が抑制される結果を得た。arylhydrocarbon receptor (AhR) 欠損マウスを用いた実験で, AhR 欠損マウスでは TCDD 曝露による水腎症発症が見られないこと, および AhR 欠損マウスでは TCDD 曝露による IL-1b および COX-2 の遺伝子発現誘導がなかったことから, 水腎症発症には AhR が関与することを確認した。

In vitro 実験で, マウス腎臓尿細管細胞 (macula densa cell) に TCDD 10nM を培地に添加して, 各種遺伝子の発現に及ぼす TCDD の影響を調べ, さらに TCDD と同時に阻害剤添加実験を行い, *in vivo* 実験を支持する結果を得た。

以上の結果から, 経母乳 TCDD 曝露により仔に見られたマウス水腎症は, 腎臓形成期の遠位尿細管上皮細胞に対する TCDD の炎症作用が COX-2 遺伝子の発現を誘導し, その結果, PGE₂ の増加と NKCC2 遺伝子の抑制をきたし, それによって尿の排泄異常を起こすことが水腎症発症のメカニズムであると考えられた (図43)。この説は, 胎仔期 TCDD 曝露の胎仔における尿管の上皮細胞の異常増殖による尿路の閉塞が原因とする従来の説と異なるものであった。COX-2 阻害剤である消炎剤のインドメタシン誘導体を投与することにより TCDD による水腎

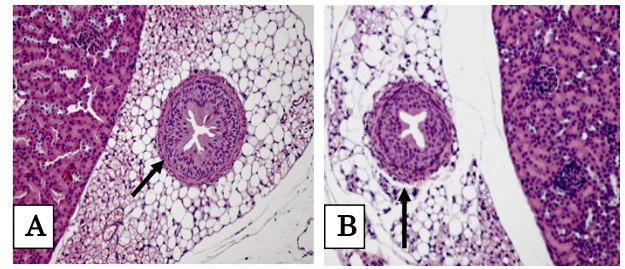


図42 授乳中の低用量 TCDD に曝露した仔マウス尿管組織 (HE: 染色)
 (A) 対照群14日齢雄, 正常マウス腎臓
 (B) 10µgTCDD/kg 投与14日齢雄マウス, 水腎症

症発症が抑制された。さらに AhR 欠損マウスを用いた実験から, 水腎症発症には AhR が関与することが明らかとなった。

授乳期 TCDD 曝露により仔マウスの腎臓形成期に生じる水腎症発症は, 腎臓の発生・分化・形成の過程にある尿細管細胞の TCDD に対する感受性が重要な要因である。この場合, AhR を介する TCDD の炎症作用が腎臓 COX-2 および PGE₂ の上昇, これに伴う NKCC2 の抑制による尿の排泄異常に起因するという, 新たな水腎症発症メカニズムを *in vivo*, *in vitro*, 薬剤阻害実験, 遺伝子欠損マウスを用いて証明した。

表 8 授乳中 TCDD に曝露による仔マウス腎臓における遺伝子発現誘導

| Gene | Oil | TCDD |
|-------|-------------|--------------|
| COX-2 | 1.00 ± 0.06 | 5.76 ± 0.75* |
| NKCC2 | 1.00 ± 0.07 | 0.53 ± 0.02* |
| ROMK | 1.00 ± 0.07 | 0.58 ± 0.06* |

Oil: 対照群 7日齢雄マウス, TCDD: 10µg TCDD/kg 投与 7日齢雄マウス, 平均値±標準誤差, *有意差あり (p<0.05)。

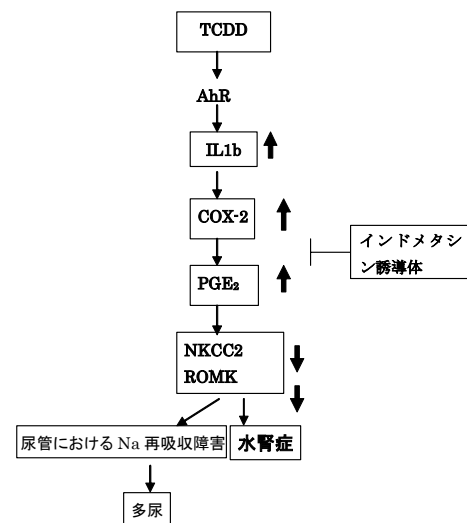


図43 COX-2シグナルかく乱に基づく TCDD 誘導水腎症発生の想定メカニズム

2.3.4 ヒトでの研究

ヒトにおける影響では、ヒト用超高磁場 NMR による脳測定を行い、ボランティアの脳形態画像の集積と、脳機能画像測定のための基盤整備を行った。ヒト脳内のグルタミン酸、GABA の同時検出を可能とし、脳局所スペクトルによる代謝解析の手法を確立した。また、千葉大学大学院医学研究院森千里教授の協力を得て、出生年代別の精巣重量変化を明らかにした。

(1) MRI を用いたヒト脳の解析

環境ホルモン化学物質の健康影響について当初は精子数の減少、精巣がんや子宮がんの増加等、生殖系臓器への影響が疑われた。しかし、環境ホルモンの標的となる化学物質受容体が最も多く存在しているのは脳であり、私たちがものを考えたり、記憶したり、目や耳を介して外界を認識したりという脳の機能は神経伝達にかかわる受容体機能に深く依存している。従って、環境ホルモンがヒトの脳内に入った場合その機能に影響を与えるのではないかという懸念がある。実際に、米国五大湖地方の PCB を含む魚を多食した母親から生まれた子供の知能発達に遅れが見られるという疫学的研究がある。このような懸念に対して現在の日本人脳が如何なる状態にあるのか観察を行うために、私たちは放射線を用いず、侵襲性の小さい磁気共鳴断層撮像法 (MRI) を用いてヒト脳の測定、定量的な解析を行う方法の開発を目的とする研究を行った。

本研究では、我が国で最高磁場を有しヒト脳を高精度で測定できる MRI 分光装置を導入し、ヒト脳の解剖学的形態や、局所代謝、被験者への刺激呈示に対応する脳賦活部位のマッピングの測定・解析技術を開発するとともに、75名の小さな集団の形態データ集積を行った。本報告ではこの小集団で得られた解析結果に基づき、ヒト脳モニタリングで、どのような情報を定量的に指標化することが可能か、性差や年代依存性はどの程度とらえられるのかについて報告する。また、形態を超えた脳機能解析として脳内代謝物の定量や、脳機能イメージングの結果についても報告する。被験者脳の MRI 測定には Varian 社の全身用 MRI 装置 UNITY INOVA 4.7T 分光計を用い、被験者には研究の目的、潜在する危険性について説明を行った後、書面による測定同意を得た。

1) 脳形態情報の定量解析

ボランティア被験者脳を対象として、各方向 1 mm の位置分解能を有する 3 次元画像をルーチンで測定する方法を確立した (図44)。灰白質、白質の組織間コントラストもこれまで臨床用装置を用いて得られる画像に比して数倍の向上が見られた。これを利用して脳の灰白質 (GM)、白質 (WM)、脳脊髄液 (CSF) の組織分画を行った (図45)。得られたそれぞれの組織の体積を性、年齢別に評価した結果、男性灰白質体積は $VGM = -3.2x + 828$ (ml), (x は年齢) の関係 (相関関係の有無のピアソン検定: $p < 0.05\%$) に従って年齢とともに減少するのに対し、女性灰白質体積は $VGM = 0.31x + 616$ と、年齢依存性がほとんど見られなかった (図46a, b)。女性脳データを詳細に検討すると、20歳代の若年齢層の傾向が30歳代以降の傾向と逆転しているように見受けられる。そこで、女性脳を20歳代 (n=14) と30歳代以降 (n=22) の2群に分けてその年齢依存性の回帰直線を求めると、図46c に示すように両群で年齢に対して相反する傾向が得られた。ピアソンの相関の検定の結果、若年女性の逆転した傾きは14.5で、危険率5%以下で有意であった。なお、20歳代前半群、後半群の灰白質体積の平均値では、n が小さ

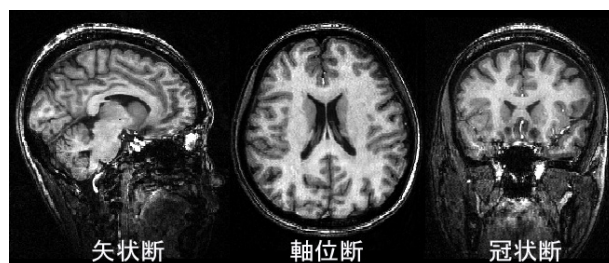


図44 被験者脳で測定した3次元 MRI 画像より得た頭の中心部の3方向からの断面図

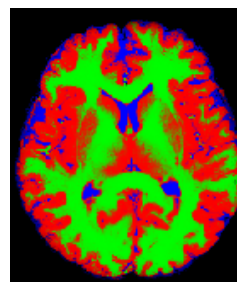


図45 被験者脳の3次元 MRI 画像より神経細胞の集積する灰白質 (GM, 赤)、神経線維よりなる白質 (WM, 緑)、脳脊髄液 (CSF, 青) に組織分画を行った結果の1断面画像
脳全体の分画画像より各組織の体積を定量する。

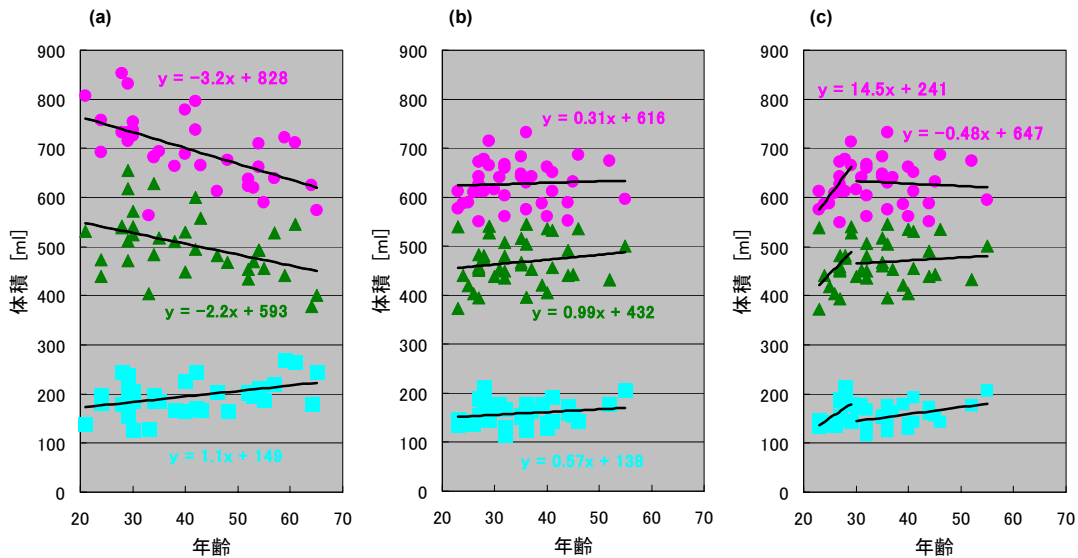


図46 分画像より得た各被験者の GM (ピンク), WM (緑), CSF (水色) の体積(ml)を被験者年齢に対してプロットした結果
(a)男性, (b) (c)女性, (a), (b)では全年齢データで回帰分析を行い図中の直線, 式はその結果を示す。(c)では20歳代と30歳代以上に分けた回帰分析を行い回帰直線を得た。

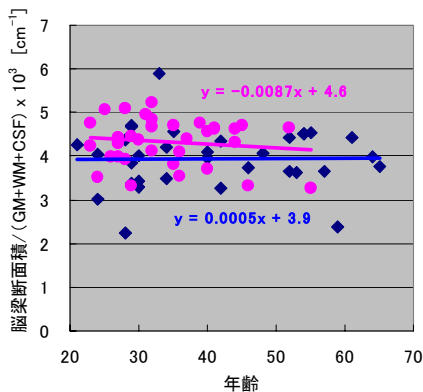


図47 被験者脳の脳梁の正中断面面積 (cm²) を頭の大きさ (GM+WM+CSF 体積 (cm³)) で規格化して得た比を被験者の年齢に対してプロットした結果
青: 男性, ピンク: 女性, 年齢に対する回帰直線は年齢依存性がほとんどないことを示す。

いこともあり, 有意差は認められなかった。これまで, 若年女性脳でこのような特異的な年齢依存性が報告されたことはなく, 今後さらに測定例を増やして検討する必要がある。

左右大脳半球をつなぐ脳梁についてはこれまで男女脳で大きさや, 各部位 (前方の膝部, 中央の体部, 後方の膨大部) の形態の性差の有無について長期にわたる論争が展開されている。本研究では3次元白質画像より脳梁の正中断面面積を抽出し, 男女の比較を行った。その結果, 正中断面面積の絶対値は男女で差がないが,

GM+WM+CSF, あるいは GM+WM (脳実質体積) で標準化すると, いずれの場合にも女性の脳梁正中断面面積は男性に比べて有意に大きいという結果が得られた (図47)。

一方, 側脳室体積, 特に下角部位は海馬と隣接し, その萎縮の指標となる可能性があるため, 3次元 CSF 画像より側脳室部分を抽出しその体積評価を行った。この結果, 側脳室全体の体積は男女とも年齢とともに増大を認めた。しかし, その増加率は男性が0.5ml/年であるのに対し, 女性は0.1ml/年と小さく, この結果は前述の灰白質体積の減少の男女差と呼応関係にあると考えられる。

2) 脳内代謝物の定量解析

我々が有する MRI 装置の高感度, 高スペクトル分解能を利用して脳局所の代謝物をできるだけ多く同時に測定するために世界に先駆けて¹H, ³¹P, ¹³C スペクトルを同時に測定する方法 (TRINITY 法) を開発した。この結果, 脳内の任意の 3 × 3 × 3 cm³ の領域より10分間で14の代謝物を同時に測定することが可能となった。このうち, これまで7種の代謝物を信頼性高く定量評価することが可能である。図48に健常者脳後頭葉領域での測定結果を示す。このうち, N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) は神経細胞活性マーカーとして, イノシトールはグリア細胞マーカーとして利用される。また, グルタミン酸 (Glu), グルタミン (Gln) は脳内の代表的な興奮性神経伝達物質とその前駆体である。一方, Glu と対比すべ

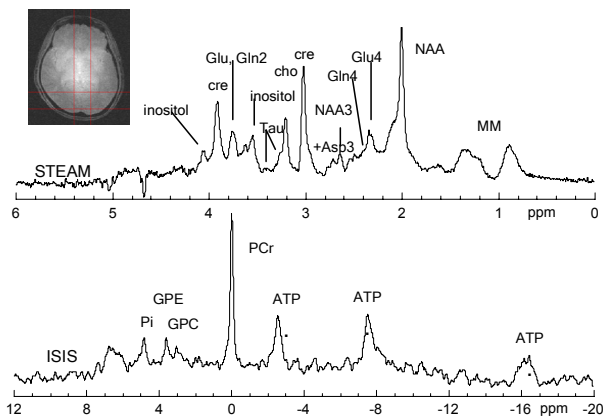


図48 被験者脳の後頭葉の $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$ の領域 (左上挿入図) から10分の測定で同時に得られた ^1H (上段) 及び ^{31}P スペクトル
 N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) は神経細胞活性マーカー、イノシトールはグリア細胞マーカーとして利用される。また、グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) は脳内の代表的な興奮性神経伝達物質とその前駆体である。下段の ^{31}P スペクトルでは脳内のエネルギー源となる ATP やクレアチン酸 (PCr) が観測される。

き抑制性の神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) はこの測定法では他の信号との重なりにより、個別に観測することができない。信号の重なりを緩和する手段としてスペクトルを2次元展開する局所 CT-COSY 法の開発を行い、GABA も脳内で同時に観測できる方法を開発した。ここで示した9~14種の代謝物は脳の活性のさまざまな局面の代謝マーカーとして利用できる。1例としてアルコール投与時における代謝応答の研究を実施した。摂取エタノール量38~152g の範囲で上記代謝物は厳密に濃度がコントロールされていること、脳内で定量されたエタノール濃度と脳細胞内 pH に相関が見られ、脳内エタノール濃度15mmol/l 測定体積以上で脳細胞内酸性化が見られることがわかった。

3) 脳の機能局在マップの測定, 解析法

高磁場磁石内で被験者に映像情報を提供し、この指示による運動付加や映像刺激にともなう脳の賦活部位を2mm の位置分解能でマッピングできるシステムの構築を行った。これにより、手指や足指の運動による前頭葉賦活部位や視覚刺激に伴う後頭葉賦活部位を脳皮質と対応させて特定することが可能となった。視覚刺激に伴う後頭葉の賦活を2mm の位置分解能で測定した結果を図49に示す。

被験者に放射線被曝や苦痛を与えない MRI 法を用いて形態、代謝、機能マップの3方向からヒト脳を定量的

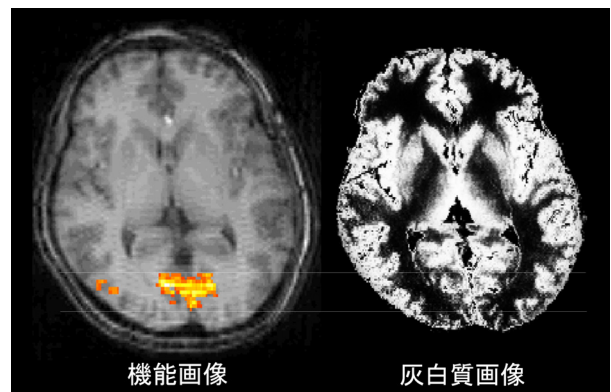


図49 被験者に光刺激を与えたときの後頭葉視覚野の脳機能画像
 2mm の位置分解能で測定した賦活部位 (カラー表示) は右側にあげた同部位の灰白質と良い一致を示す。

表9 MRI で定量可能となったヒト脳の指標

| 形態情報 | 代謝情報 |
|---------|---------------|
| 頭蓋内体積 | N-アセチルアスパラギン酸 |
| 灰白質体積 | イノシトール |
| 白質体積 | グルタミン酸 |
| CSF体積 | グルタミン |
| 側脳室体積 | GABA |
| 脳梁正中断面積 | クレアチン |
| | コリン |
| | アスパラギン酸 |
| | タウリン |
| | フェリチン |
| | ATP |
| | クレアチンリン酸 |

に観察する手法の開発・整備を行った。これにより表9に示す脳の状態を示す指標を測定することが可能となった。また、75名の小集団での測定結果の解析を行い、得られたデータが脳の年代変化、男女差の解析に有効であることを示した。今後、測定数を増やして現在の日本人脳のデータベース化を進めるとともに、化学物質の曝露と対応した変化の有無の検出に研究を進めたいと考えている。

(2) 精子形成能の指標としての精巣重量およびその経年変化

Carlsen らは、1938年から1990年に行われた61の調査データをメタ分析し、世界的に成人男子の精子数・精子運動能などの精液性状が低下しているのではないかと報告した。これは人類の将来にも係る問題であるので、大きな波紋を投げかけた。その後、日本を含む各国の多数の研究者により同様の調査がなされた。しかしながら、精液の質の調査は、被験者の個人差、年齢差、地域差な

ど多くの要因が関係し、被験者の選定方法に大きく影響を受ける。そこで本研究では、精子形成の場である精巣の重量に着目し、男性生殖能の評価を試み、何らかの異常が見られるかどうかを検討した。

精巣データは1948～2004年に東京都監察医務院で実施された剖検記録から抽出した（本研究は、東京都監察医務院および千葉大学大学院医学研究院のそれぞれの倫理委員会の承認を得ている）。解析対象としたのは、（1）死因が明確で栄養失調や変死でない方、（2）左右精巣重量、身長、体重、肝臓重量がそろっており、（3）左右精巣重量がどちらも50g以下かつどちらか一方の2倍を越えない、（4）体重が（身長-100）×0.9kgの±30%以内の方、のすべての条件を満たすものとし、収集した剖検記録35,323例中26,672例が該当した。

1) 精巣重量と精子形成能の関連性

精子形成の場である精巣の重量は産生する精子数と密接な関係があると考えられる。これを確かめるため、精巣重量と組織判定による精子形成能の関係を見た(図50)。

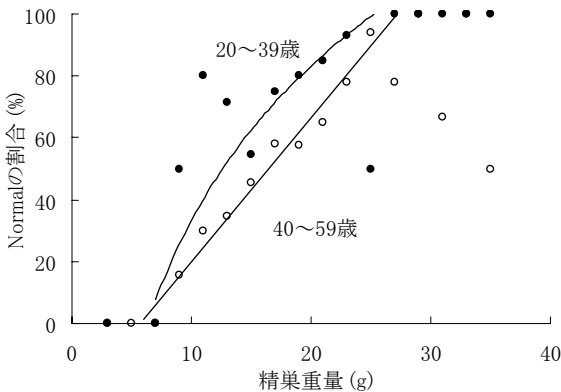


図50 精巣重量と精子形成能の関係

20～29歳グループと30～39歳グループ、および40～49歳グループと50～59歳グループは精子形成能が似通っていたので、20～39歳グループと40～59歳グループの2グループに分けて解析を行った。両年齢グループとも、精巣重量が7gまでは精子形成は認められなかった。両グループとも9～25gの間では重量の増加に伴い Normalの割合も増加し、25gではほぼ Normalが100%となった。20～39歳グループの方が、精巣重量が軽くても精子形成能が高い傾向が見られた。Normalの割合が50%となるのは20～39歳グループでは12.6g、40～59歳グループでは16.5gと計算された。また、25g以上の場合、特に40～59歳グループで Normalの割合が低下する例が見られた。図は示さないが、60～69歳の重量と精子形成の関係は40～59歳グループとほぼ同等の結果であり、年齢が高いからといって極端に精子形成能が低下するわけではなかった。これらの結果をまとめると、精子形成能は精巣重量からある程度予測することができることがわかった。

2) 精巣重量変化の解析

20～39歳および40～59歳について精巣重量、身長、体重、肝臓重量を出生年5年ごとに集計した(図51)。なお、左右の精巣重量の間には強い相関があるので、左右の精巣重量の平均を解析した。身長、体重、肝臓重量は年齢によらず年々ほぼ直線的に増加していた。一方、精巣重量は、20～39歳では1950年～1960年出生者で重く、それ以降の出生者では軽くなっていったが、40～59歳では出生年に関係なくほとんど一定であるなど、精巣重量の変化は体格の変化とは一致していなかった。

この違いを詳しく解析するため、精巣重量を出生年別

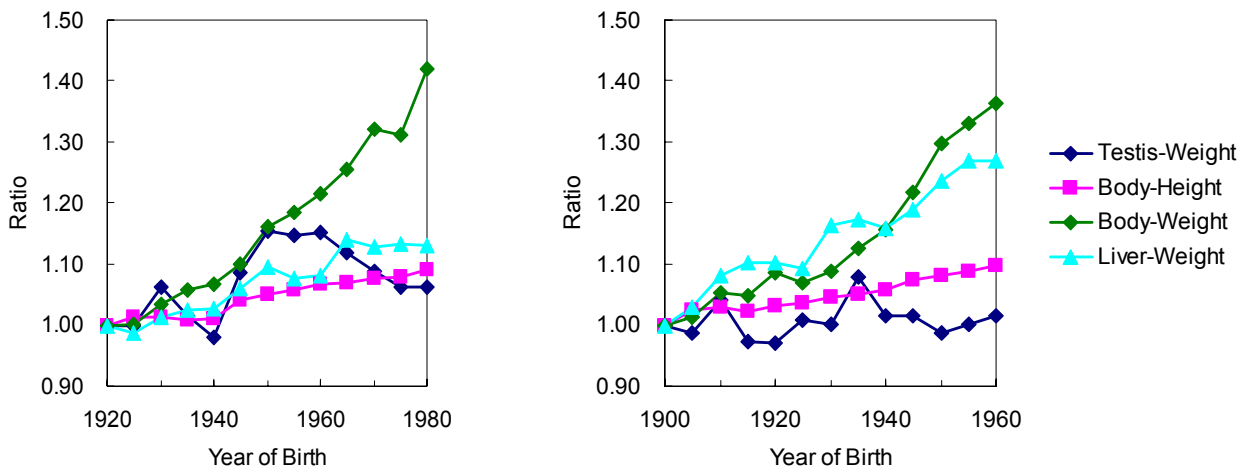


図51 身長、体重、肝重量、精巣重量の変化

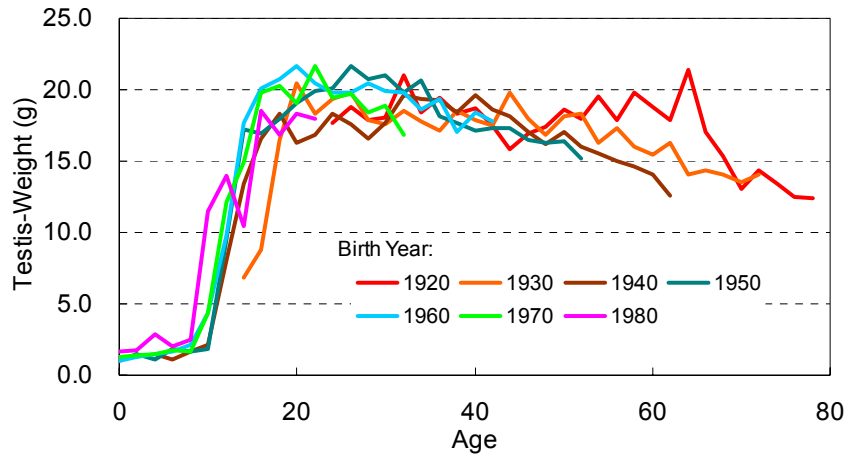


図52 出産年別の精巣重量の年齢による変化

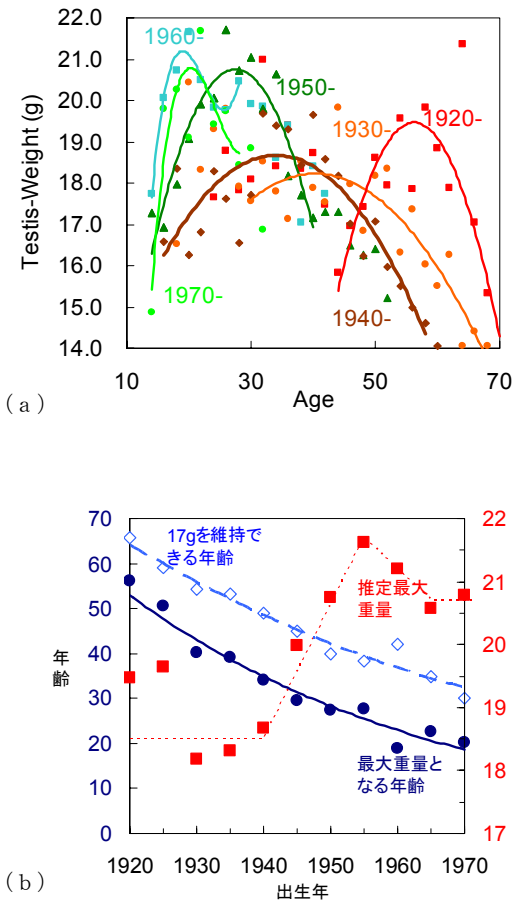


図53 出産年別の精巣重量の年齢による変化

に年齢2歳ごとに集計したところ、精巣重量は成熟期に達した後でも一定ではないことが明らかとなった(図52)。また、重量変化は出生年により大きな違いが認められた。

そこで、最大重量付近のデータに2次あるいは3次回帰曲線を近似させ、最大重量付近の精巣重量の変化を模式的に示した(図53a)。この近似曲線から、最大重量およ

び精巣が17g以上を保っている年齢を推定した(図53b)。精巣重量の17gというのは上述の組織判定で Normal が50%以上である重量である。精巣が最大重量を示す年齢は出生年が近年になるほど早くなっていた。一方、最大重量は出生年が1955年までは年々重くなっていたが、それ以降は低下しはじめた。1930年生まれ(1930~1934年の5年間に出生。以下同様)では、成熟期に達した後、生涯をとおして精巣重量の変化があまりないためはっきりとしたピークを示さなかったが、およそ47歳ころに最大重量となった。最大重量といっても18g程度の重量しかなかったが、60歳近くまで17g以上の精巣重量を保っていた。1950年生まれでは、ピーク年齢29歳で最大重量は20gを超えたが、40歳前半で17g以下となってしまう。出生年が1960年以降では約20歳で最大重量を示したが、17gを維持する年齢は40歳以下と推定された。

身長、体重、肝重量はおおむね時代とともに増大する傾向がうかがえた。この変化は栄養状態等生活の向上で大部分が説明できると考えられる。精巣重量も1955年代出生ごろまでは同様の増大傾向が見られたが、それ以降は低下傾向に変わった。1940年代は太平洋戦争のため食料状態が悪く、精巣重量に影響が及ぶことも考えられるが、近年の若者の精巣重量が他のパラメーターとは異なる変化を示すという現象を説明するためには栄養状態以外のなんらかの別の要因を考慮する必要がある。その1つの候補として環境化学物質が挙げられる。1970年代出生以降の変化が知りたいところであるが、死亡者の精巣重量を測定しているため、近年の若年者の動向を知るには継続的に調査を進める必要がある。

2.4 総合的対策

分解処理技術については、バイオ技術ならびに熱水による分解を検討した。内分泌かく乱化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システムについては GIS 上の高詳細環境モデルを完成させ、ダイオキシン類や PRTR 対象物質に対するケーススタディとモデルの検証を実施した。

2.4.1 分解処理技術

内分泌かく乱化学物質による環境汚染を修復することはこれからの循環型社会の形成にとって極めて重要かつ緊急の課題である。本研究では、ダイオキシン類をはじめとする内分泌かく乱化学物質で汚染された土壤などを対象として、(1) 高温・高圧の熱水の利用、(2) 化学反応の利用、(3) 微生物の利用による分解処理技術について研究を行ってきた。ここでは、内分泌かく乱化学物質などの有害化学物質によって汚染された環境を浄化する技術の一つとして、熱水を用いる方法について紹介する。検討した方法は、水熱反応を利用したもので、水蒸気態から亜臨界状態の水を汚染された土壤試料に通じることによって汚染物質を除去しようというものである(図54)。この方法では、超臨界水酸化法ほどの高温高圧条件を必要とせず、消費エネルギー、コスト面で有利であると期待できる。また、有害な添加物等を加えない「水のみによる環境にやさしい処理」をめざした。

この研究により、水だけで汚染土壤から99%以上のダイオキシン類を除去できることが確認できた。検討の結果、温度は、除去率を左右する最も重要なファクターであり、温度に比例して除去率が上がることを確認した(図55)。150°Cにおいても約50%のダイオキシン類の除去がみられたが、350°C以上での抽出が効果的であることが確認できた。また、300°Cの場合では、最初の30分の抽出で80%程度が除去され、240分で95%以上の除去が確認できたが、150°Cでは土壤中のダイオキシン類濃度の減少は緩やかであった。

加圧によって、さらに除去を促進できることも確認できた。しかしながら、無加圧の状態であっても、ダイオキシン類の除去は可能であり、圧力は、熱水抽出において重要な条件ではないと判断された。

抽出液と抽出残さの分析から、熱水抽出によるダイオキシン類の分解が確認された。分解率は、温度、圧力の上昇に伴い増加していた。8 塩素化ダイオキシン

(OCDD) の添加試験より、脱塩素反応が、その主経路の一つであると考えられた。ダイオキシン (PCDD) の場合、骨格の2,3,7,8の塩素置換位置からの脱塩素がやや優先的であったが、脱塩素の過程で2,3,7,8-TCDD や1,2,3,7,8- PeCDD も生成することから、処理の途中では一時的に毒性 (TCDD 毒性等量: TEQ) が処理前より増加する危険性があることが分かった(図56)。高塩素化物が著しく多い土壤の場合には、ダイオキシン類の分解を速やかに完了させる等の対応が必要である。また、PCDD からジベンゾフラン (PCDF) や PCB への変化は起きていないことが確認できた。

熱水によるダイオキシン類の除去・分解は試料を変えても同様に起きることが確認されたが、その程度は、試

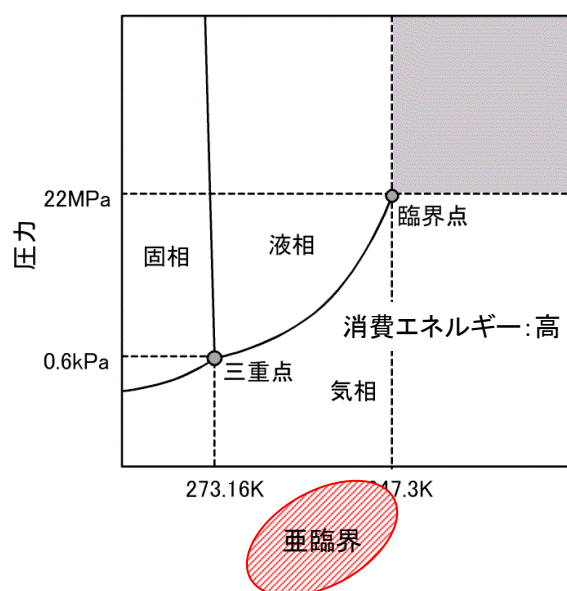


図54 水の温度と圧力による状態の変化

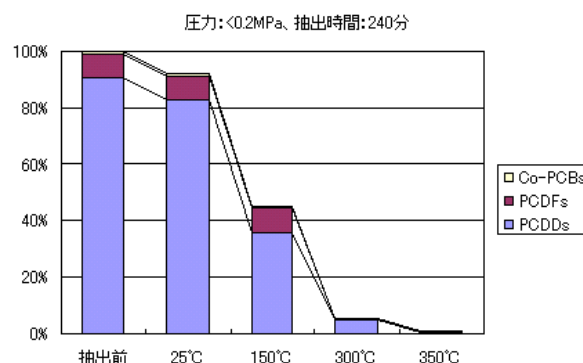


図55 温度による抽出前後の土壤中ダイオキシン類相対濃度の変化抽出前土壤濃度を100とした場合

料の質により変化することが分かった。

土壌の構成成分とダイオキシン類の分解との関係は、特に明確ではなかったが、抽出液中の全有機炭素 (TOC) 濃度とダイオキシン類濃度には相関がみられ、ダイオキシン類は他の有機物とともに抽出水へ溶出していると考えられた。

このように水熱反応を利用した手法によって、土壌からダイオキシン類を効率よく除去できることと、処理において注意すべき点を明らかにすることができた。付加的な処理や添加剤などを必要とせず、水だけでダイオキ

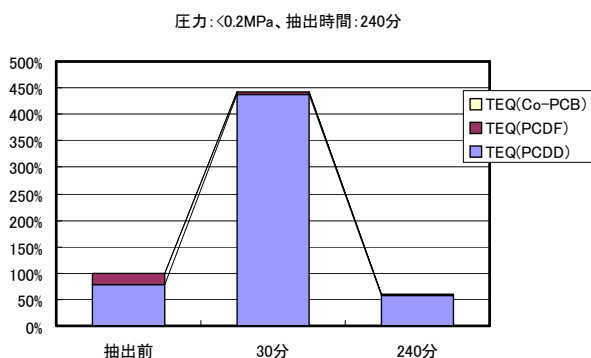


図56 時間による抽出前後の土壌中 TEQ 相対濃度の変化 (300°C) 抽出前土壌濃度を100とした場合

シン類などの汚染物質を除去できるこの手法は、適切に運用すれば、画期的で環境にやさしい処理技術といえる。この手法は、トランスオイルなどに含まれる PCB の無害化処理に実用化されている。

2.4.2 内分泌かく乱化学物質等のリスク管理と評価のための統合情報システムに関する研究

内分泌かく乱化学物質等の有害化学物質のリスク管理と評価を試みる上で、多数の化学物質とそれぞれに異なる特性、種々の発生源とその地理的な分布、多媒体にわたる環境動態と空間濃度の分布、曝露を受ける人あるいは生態系の特性など種々の因子を総合的に考慮することが必要である。このような化学物質のリスク管理と評価に必要な諸情報とモデルなどのツールを GIS システム上に統合する情報システム (図57) を構築することができれば、このような複雑な情報や要因を総合的に考慮した評価を行うための基盤として有用であると考えられる。本課題では、図56に示す統合情報システムの概念のうち、まず、(1) 河川構造を記述するデータベースの作成、(2) GIS (地理情報システム) 多媒体モデル G-CIEMS の開発、および (3) ダイオキシンや他の物質についてのケーススタディー、についての検討を行う

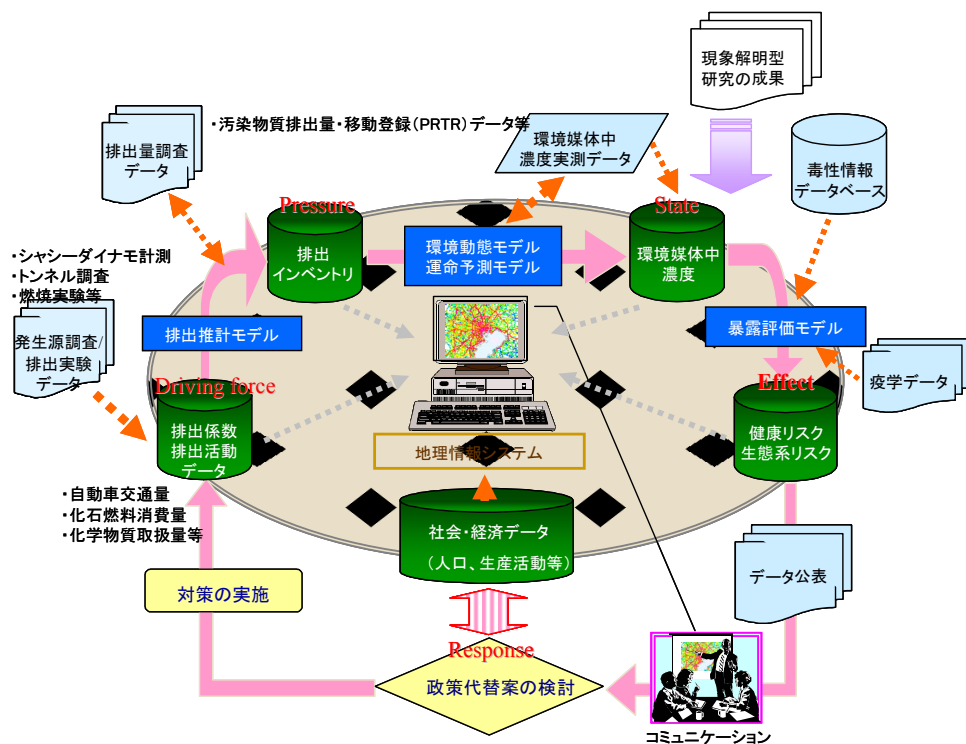


図57 内分泌かく乱化学物質等のリスク評価と管理のための統合情報システムの概念図

た。

近年のGIS（地理情報システム）の発展により、河道など従来直接には取り扱いの難しかった不定形の地理的形状を有する媒体の取り扱いがより容易になり、また、化学物質の曝露・リスク評価の目的においても、濃度の空間分布の詳細な予測がさらに求められていることを受けて、統合情報システムの一環としてGIS多媒体モデル（G-CIEMS: Grid-Catchment Integrated Modeling System）の開発と検証を行った。

G-CIEMS 多媒体モデルは大気についてはグリッド上の分解能、地上媒体については流域・河道・海域等のポリゴンを中心とした地理区分に基づく多媒体動態を記述するモデルであり、大気については国土上で1～5kmメッシュ分解能、近海上100kmメッシュ分解能での地理・気象データのデータを作成した。これによって、上記の地理分解能を持ち、大気・河川・湖沼・海域の各区画内外の環境動態を記述することが可能となり、この成果を用いてダイオキシン類、VOC等に関する推定計算と検証を行った。モデルの概要を図58に示す。G-CIEMSモデルは、既存の化学物質多媒体モデルが記述する詳細な媒体間動態過程の記述を生かし、同時に、大気中の移流等の輸送、河道ネットワークを介した河川流下の過程、土壌・底質などの媒体との媒体間輸送や分解などをGISオブジェクト上で実行するGIS多媒体モデルである。河

川については、既に公表した河道構造データベースにより、全国河川の接続構造、河川流量のデフォルト値設定、湖沼の河川ネットワークへの導入等を実施した成果を利用する。これにより、例えば河川については、全国を平均長5.3kmの河道+平均面積9.6km²の単位流域からなる約38,000の地理情報単位に分解したデータに基づき多媒体の濃度予測を実行することが可能である。

このモデルを用い、ダイオキシン類の河川水中濃度を推定した結果を図59に、ベンゼン・ダイオキシンの大気中濃度を実測値と比較した結果を図60に示す。モデルに

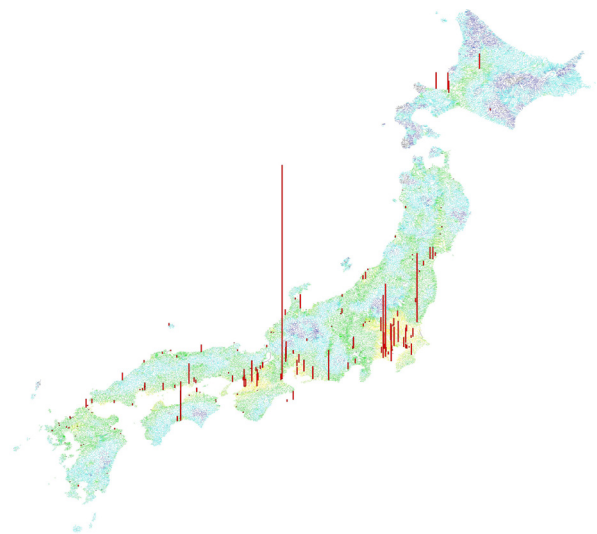


図59 G-CIEMSモデルによる河川水中濃度の推定結果の例

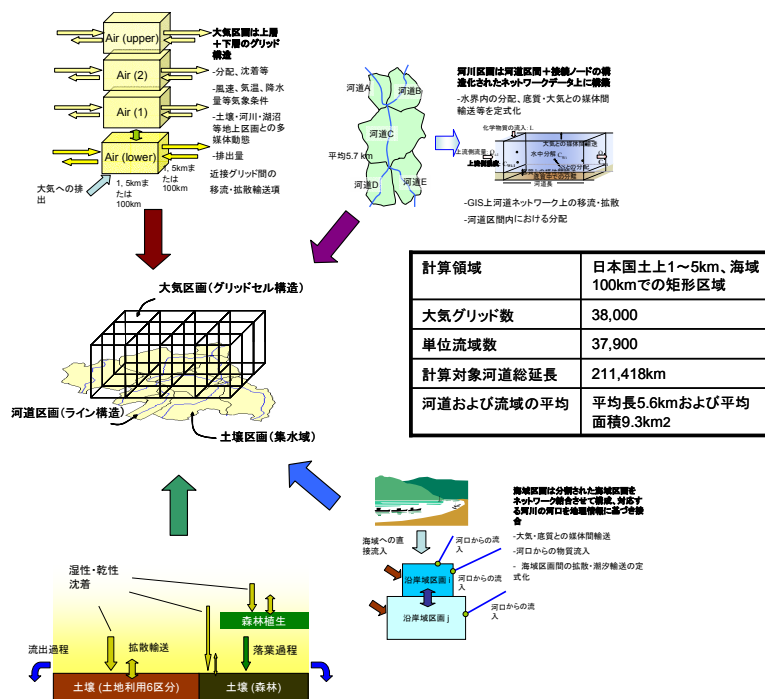


図58 G-CIEMS多媒体モデルの基本構造と日本国土上での地理要素・分解能の概要

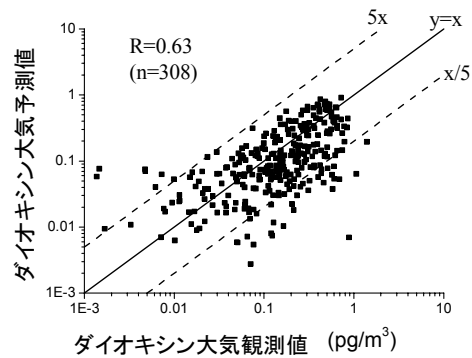
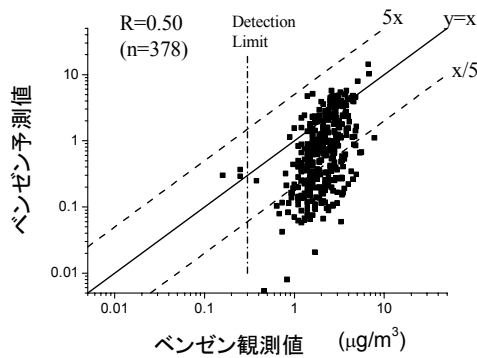


図60 モデル予測値と実測値の比較

よっておおむね観測値の5倍以内の値が再現されていることが確認された。

また、開発したモデルの検証の一環として、POPsの長距離輸送モデルの国際比較を主な目的としたLRTAP/EMEP組織下のMSC-E (Meteorological Synthesizing Centre-East) 研究所主催のPOPsモデル国際比較研究に参加し、多媒体および大気輸送の海外主要モデルとの性能比較研究に対応した。現在 Stage I として、単位プロセスの比較が完了し、本モデル (G-CIEMS モデル) は他のモデルと基本的に同等の性能を示すことが明らかにされた (図61)。

以上の検討により、観測値及び比較研究により検証されたGIS多媒体モデルを確立し、統合情報システムにおける化学物質のリスク管理における中心的なツールとして適用可能となったと考えている。

2.5 まとめ

2.5.1 分析法・試験法

化学計測法については、フタル酸エステル、ビスフェノール A (BPA) の尿中代謝産物の分析法の開発を行い、ヒトサンプルに適用し、一日摂取量を推定した。煙道排ガス中のダイオキシン類濃度をオンサイト、リアルタイムに分析する手法の開発・改良を行い、サブ pg での測定が可能となった。

生物検定法については、酵母ツーハイブリッド法をはじめとする各種のバイオアッセイ系のラインアップを揃え、環境試料への適用をはかった。特に酵母ツーハイブリッド法については、ハイスループット化を行い、ヒトエストロゲン受容体 (hER)、メダカエストロゲン受容体 (mER)、ヒトアンドロゲン受容体 (hAR)、ヒト甲状腺ホルモン受容体 (hTR)、ヒトレチノイド X 受容体

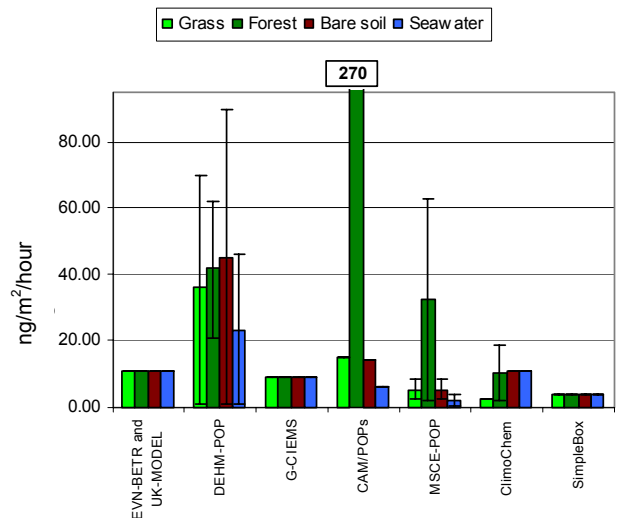


図61 大気から地表への粒子状物質沈着フラックス, $ng/m^2/h$

(RXR) を導入した酵母アッセイ系を構築し、多くの化学物質についてスクリーニングを行った。ミジンコを用いた甲殻類における内分泌かく乱化学物質試験法を構築し、OECDに正式提案を行い、試験法のバリデーションを行った。さらに、魚類、鳥類の内分泌かく乱作用検出系として、メダカ試験法、ウズラ受精卵を用いた発育試験法をそれぞれ構築した。

2.5.2 環境動態の解明

東京湾におけるノニルフェノールの分布と挙動を明らかにした。東京湾表層海水のNP濃度は、多摩川河口や東京港沖など湾奥北西部で高く、表層堆積物では湾奥北東地域が高濃度を示した。ダイオキシンの地球規模の分布をイカの肝臓を用いて調べ、北半球特に日本近海の汚染が高いことを示した。また、ケミカルマスバランス法

により発生源の推定を行い、ほとんどが燃焼起源であると推定された。

2.5.3 生物影響

野生生物への影響に関しては、巻貝類におけるインボセックスと有機スズ汚染に関する全国的な調査、アワビ類の内分泌かく乱に関する全国規模の実態調査を行った。巻貝におけるインボセックスの発生メカニズムにおける Retinoid X receptor (RXR) の関与を明らかにした。

実験動物を用いた研究においては、新生児期のビスフェノール A の大槽内投与および経口投与により多動が引き起こされることを示した。ジフェニルアルシン酸の行動影響を検討し、主に運動調節機能に選択的に影響を及ぼす傾向が認められた。ダイオキシンの授乳期曝露による水腎症発症のメカニズムを検討し、NKCC2の抑制による尿の排泄異常に起因するという新たなメカニズムを提唱した。

ヒトでの研究においては、ヒト用超高磁場 NMR による脳測定を行い、ボランティアの脳形態画像の集積と、

脳形態情報の定量解析を行った。ヒト脳内のグルタミン酸、GABA の同時検出を可能とし、脳局所スペクトルによる代謝解析の手法を確立した。また、東京都監察医務院の剖検記録から精巣重量の出生年代別加齢変化を解析し、出生年代が新しいほど、精巣重量のピークと精巣重量17g を維持できなくなる年齢が若年化する傾向が認められた。

2.5.4 総合的対策

分解処理技術についてはダイオキシン類の熱水による分解を検討し、水だけで汚染土壌から99%以上のダイオキシンを除去できることを確認した。

内分泌かく乱化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システムについては、GIS 上の高詳細環境モデル (G-CIEMS) を完成させ、ダイオキシン類の河川水中濃度、ベンゼン・ダイオキシンの大気中濃度を推定し、実測値と比較した。また、モデルの検証の一環として、POPs の長距離輸送モデルの国際比較研究を行い良好な結果を得た。

[資 料]

I 研究の組織と研究課題の構成

1 研究の組織

[A 研究担当者]

環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクトグループ

グループリーダー 森田昌敏（平成13～17年度）
米元純三（平成17～18年度）

サブリーダー 鈴木規之

計測・生物検定・動態研究チーム (併) 白石寛明
白石不二雄
(併) John S. Edmonds
(併) 高木博夫
(併) 柴田康行

NIES ポスドクフェロー 西川智浩
鎌田 亮
磯部友彦
山本裕史
寺崎正紀

NIES アシスタントフェロー 芹沢滋子
能町真実
諸星佳織
今井裕恵

生体機能評価研究チーム 三森文行
梅津豊司
渡邊英宏
(併) 黒河佳香

NIES アシスタントフェロー 高屋展宏
病態生理研究チーム (併) 高野裕久
今井秀樹
石堂正美
(併) 井上健一郎
(併) 柳澤利枝

NIES ポスドクフェロー 川口真以子

NIES アシスタントフェロー 小宇田智子
健康影響研究チーム 米元純三
曾根秀子
西村典子

NIES ポスドクフェロー 田中順子

NIES アシスタントフェロー Poonam Sarkar
座波ひろ子
椎崎一宏

| | |
|--------------------|--|
| 生態影響研究チーム | 竹内陽子 堀口敏宏 多田 満 高橋慎司 (併) 菅谷芳雄 (併) 鱸迫典久 |
| NIES ポスドクフェロー | 久米 元 Anke Treuner |
| NIES アシスタントフェロー | 橋詰和慶 井関直政 平井慈恵 小塩正朗 小田重人 近藤卓哉 後藤晃広 |
| 対策技術チーム | 安原昭夫 (併) 伊藤裕康 |
| NIES ポスドクフェロー | 橋本俊次 中宮邦近 北村公義 小澤雅富 |
| NIES アシスタントフェロー | 荒波一史 |
| 総合化研究チーム | 鈴木規之 桜井健郎 |
| NIES ポスドクフェロー | 南齋規介 村澤香織 小林 淳 |
| 化学環境研究領域 | 田邊 潔 崔 宰源 |
| 社会環境システム研究領域 | 森口祐一 |
| PM2.5・DEP 研究プロジェクト | 松橋啓介 |
| 化学物質環境リスク研究センター | 中杉修身 |

[B 客員研究員]

| | | |
|------------------|---------------|-------------|
| Timothy H. Moran | (ジョンズホプキンス大学) | (平成16年度) |
| 青島 均 | (山口大学) | (平成15～17年度) |
| 安東 潔 | (実験動物中央研究所) | (平成13～17年度) |
| 新井 充 | (東京大学) | (平成16年度) |
| 池田雅彦 | (静岡県立大学) | (平成13年度) |
| 泉 徳和 | (石川県立大学) | (平成17年度) |
| 板井悠二 | (筑波大学) | (平成14年度) |
| 市川 寛 | (京都府立大学) | (平成15～16年度) |

| | | |
|-------|-----------------|-------------|
| 市瀬孝道 | (大分県立看護科学大学) | (平成14～16年度) |
| 稲寺秀邦 | (東京大学) | (平成15年度) |
| 井上 衛 | (京都府立洛東病院) | (平成16年度) |
| 小口文子 | (長野県衛生公害研究所) | (平成13～16年度) |
| 太田康彦 | (鳥取大学) | (平成16～17年度) |
| 大石眞之 | (東京都立衛生研究所) | (平成13～14年度) |
| 大谷仁己 | (群馬県衛生環境研究所) | (平成15～17年度) |
| 門上希和夫 | (北九州市環境科学研究所) | (平成16～17年度) |
| 喜多大三 | (奈良県立医科大学) | (平成13～16年度) |
| 喜多悦子 | (日本赤十字九州国際看護大学) | (平成13年度) |
| 国本 学 | (北里大学) | (平成13～15年度) |
| 笹井治雄 | (長野県衛生公害研究所) | (平成13～16年度) |
| 鮫島正浩 | (東京大学) | (平成15年度) |
| 島田章則 | (鳥取大学) | (平成15～16年度) |
| 園部治之 | (甲南大学) | (平成14～15年度) |
| 高田秀重 | (東京農工大学) | (平成16年度) |
| 高永博実 | (北里大学) | (平成13年度) |
| 高橋 悟 | (岩手県環境保健研究センター) | (平成14～17年度) |
| 丹野恵一 | (神戸市看護大学) | (平成14～17年度) |
| 堤 治 | (東京大学) | (平成13～15年度) |
| 寺崎正紀 | (静岡県立大学) | (平成16～17年度) |
| 中嶋智子 | (京都府保健環境研究所) | (平成13～17年度) |
| 中田 力 | (新潟大学) | (平成14～17年度) |
| 西川淳一 | (大阪大学) | (平成13～17年度) |
| 西村久雄 | (愛知みずほ大学) | (平成16～17年度) |
| 額田 成 | (神戸市立西市民病院) | (平成13年度) |
| 能勢忠男 | (筑波大学) | (平成14年度) |
| 原 彰彦 | (北海道大学) | (平成17年度) |
| 肥田嘉文 | (滋賀県立大学) | (平成16～17年度) |
| 深澤 均 | (静岡県環境衛生科学研究所) | (平成13～17年度) |
| 福田 寛 | (東北大学) | (平成14～17年度) |
| 古倉 聡 | (京都府立洛東病院) | (平成15～16年度) |
| 細井要一 | (長野県衛生公害研究所) | (平成13～15年度) |
| 丸尾直子 | (東ソー株式会社) | (平成13～16年度) |
| 増尾芳則 | (産業技術総合研究所) | (平成13～16年度) |
| 松島綱治 | (東京大学) | (平成15年度) |
| 松村 明 | (筑波大学) | (平成17年度) |
| 松村 徹 | (国土環境株式会社) | (平成13年度) |
| 南 学 | (筑波大学) | (平成17年度) |
| 宮田秀明 | (摂南大学) | (平成13年度) |
| 宮原裕一 | (信州大学) | (平成13～17年度) |
| 村上隆一 | (長野県衛生公害研究所) | (平成16年度) |

| | | |
|------|----------------|-------------|
| 森 千里 | (千葉大学) | (平成13年度) |
| 森下文浩 | (広島大学) | (平成17年度) |
| 山口敦子 | (長崎大学) | (平成17年度) |
| 山本経之 | (九州大学) | (平成13～16年度) |
| 吉田 緑 | (佐々木研究所) | (平成13年度) |
| 渡邊 泉 | (東京農工大学) | (平成13～17年度) |
| 渡邊雅之 | (静岡県環境衛生科学研究所) | (平成14～17年度) |
| 渡辺 元 | (東京農工大学) | (平成14年度) |

2 研究課題と担当者

2.1 分析法・試験法

2.1.1 化学計測法

- (1) フタル酸エステル、ビスフェノール A (BPA) の尿中代謝産物の分析法の開発とその適用

白石寛明・芹沢滋子

- (2) ダイオキシン類のオンサイト測定法に関する研究－排ガスのリアルタイムモニタリング手法の開発に関する研究－

伊藤裕康・橋本俊次・小澤雅富・森田昌敏・藤巻 奨 (日本電子)・野口政明 (テクノインターナショナル)

2.1.2 生物検定法

- (1) 酵母アッセイによる受容体結合活性の計測

- 1) 酵母ツーハイブリッドアッセイ法の改良

白石不二雄・白石寛明・西川淳一

- 2) 化学物質の様々な受容体結合活性の検出

白石不二雄・西川淳一

- 3) 水酸化 PCB 類の各種受容体結合活性

白石不二雄・John S. Edmonds

- 4) 環境試料への ER 導入酵母アッセイ法の適用

白石不二雄・西川智浩

- 5) 様々な野外試料におけるエストロゲン活性の調査

白石不二雄・磯部友彦・鎌田 亮・丸尾直子・深澤 均・渡邊雅之・肥田嘉文

- (2) メダカを用いた試験法の開発

鎌迫典久・平井慈恵

- (3) ミジンコを用いた試験法の開発

鎌迫典久・小田重人

- (4) ウズラ受精卵を用いた繁殖毒性試験法の開発

- 1) 鳥類の生殖器分化・発達へのリスク評価

鎌田 亮・高橋慎司・白石不二雄

- 2) 鳥類の経世代繁殖毒性試験

鎌田 亮・高橋慎司・白石不二雄

- 3) 個体数推計

鎌田 亮・高橋慎司・白石不二雄

2.2 環境動態の解明

2.2.1 ノニルフェノール関連物質の東京湾における分布と挙動

磯部友彦・白石寛明

2.2.2 地球規模の汚染ースキッドウォッチ

橋本俊次・柴田康行

2.3 生物影響

2.3.1 野生生物への影響

(1) 巻貝類における内分泌かく乱と有機スズ汚染

1) アワビ類の内分泌かく乱と有機スズ汚染

堀口敏宏・嘉屋美由紀

2.3.2 有機スズが引き起こす巻貝類のインボセックスの誘導メカニズム

(1) インボセックスの誘導メカニズムに関する既存の仮説の検証

堀口敏宏・西川智浩・白石不二雄・白石寛明

2.3.3 実験動物を用いた研究

(1) 多動症モデル実験と内分泌かく乱化学物質の評価

石堂正美

(2) ジフェニルアルシン酸の行動影響

梅津豊司

(3) 経母乳ダイオキシン曝露のマウスにおける水腎症発症と毒性メカニズムの解明

西村典子・米元純三・西村久雄・遠山千春

2.3.4 ヒトでの研究

(1) MRIを用いたヒト脳の解析

1) 脳形態情報の定量解析

三森文行・渡邊英宏・高屋展宏

2) 脳内代謝物の定量解析

三森文行・渡邊英宏・高屋展宏

3) 脳の機能局在マップの測定、解析法

三森文行・渡邊英宏・高屋展宏

(2) 精子形成能の指標としての精巣重量およびその経年変化

1) 精巣重量と精子形成能の関連性

深田秀樹・森 千里・森田昌敏

2) 精巣重量変化の解析

深田秀樹・森 千里・森田昌敏

2.4 総合的対策

2.4.1 分解処理技術

橋本俊次・渡邊清彦（島津テクノリサーチ）

2.4.2 内分泌かく乱化学物質等のリスク評価と管理のための統合情報システムに関する研究

鈴木規之・桜井健郎

II 研究成果発表一覧

1 誌上発表

発表者・題目・掲載誌・巻(号)・頁・刊年

- Ishido M., Kunimoto M.: Regulation of cell fate by cadmium, *J. Health Sci.*, **47**: 9-13, 2001
- Pramanik R., Ishido M., Kunimoto M.: Effects of cadmium chloride on neurite outgrowth and gene expression in human neuroblastoma NB-1 cells., *J. Health Sci.*, **47**: 478-482, 2001
- Han J-Y., Adachi T., Ishido M., Kunimoto M.: Effect of dominant-negative expression of L1 cytoplasmic domain on the localization of brain ankirins in human neuroblastoma NB-1 cells., *J. Health Sci.*, **47**: 583-586, 2001
- Pramanik R., Ishido M., Kunimoto M., Umezawa Y.: DNA array analyses of gene expression of human neuroblastoma NB-1 cells exposed to endocrine disruptors., *Environ. Sci.*, **8**: 157, 2001
- Ishido M., Nitta H., Kabuto M.: Magnetic fields (MF) of 50 Hz at 1.2 microT as well as 100 microT cause uncoupling of inhibitory pathways of adenylyl cyclase mediated by melatonin 1a receptor in MF-sensitive MCF-7 cells, *Carcinogenesis*, **22**(7): 1043-1048, 2001
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Kunimoto M., Morita M.: Effects of intracisternal administration of endocrine disruptors on spontaneous motor activity in the developing rats, *Environ. Sci.*, **9**: 173, 2002
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Kunimoto M., Morita M.: Application of Supermex system to screen behavioral traits produced by tributyltin in the rat, *J. Health Sci.*, **48**(5): 451-454, 2002
- Ishido M., Nitta H., Kabuto M.: The mechanism of biological magnetic field effects on oncostatic actions of melatonin., *Magnetic field and spin effects in chemistry and related phenomena.*, *RIKEN Rev.*, **44**: 72-74, 2002
- Pramanik R., Ishido M., Kunimoto M.: Methylmercury-mediated down regulation of mtHSP70 and phospholipase A2 mRNA expression in human neuroblastoma NB-1 cells identified by cDNA macroarray analysis, *J. Health Sci.*, **48**(4): 381-384, 2002
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S.: Effects of neonatal 6-hydroxydopamine lesion on the gene expression profile in young adult rats, *Neurosci. Lett.*, **335**(2): 124-128, 2002
- Ishido M., Ohtsubo R., Adachi T., Kunimoto M.: Attenuation of both apoptotic and necrotic actions of cadmium by Bcl-2, *Environ. Health Perspect.*, **110**(1): 37-42, 2002
- Adachi T., Takanaga H., Sakurai Y., Ishido M., Kunimoto M., Asou H.: Influence of cell density and thyroid hormone on glial cell development in primary cultures of embryonic rat cerebral hemisphere, *J. Neurosci. Res.*, **69**(1): 61-71, 2002
- Ishido M., Suzuki J.S.: Epitope-tagged metallothionein: its biochemical and immunocytochemical applications, *J. Health Sci.*, **49**: 156-159, 2003
- Ishido M., Kabuto M.: Disruption by magnetic field (50 Hz; 100 microtesla) of protein-protein communications in melatonin signal transduction pathways, but not in estradiol-evoked cell proliferation pathways in human breast cancer cells, *Environ. Sci.*, **10**: 349-357, 2003
- 石堂正美 : 環境ホルモンによるラット多動性障害, 国立環境研究所ニュース, **22** : 3-5, 2003
- Ishido M.: Transient inhibition of synergistically insulin-like growth factor-1- and bisphenol A-induced proliferation of estrogen receptor alpha (ERalpha)-positive human breast cancer MCF-7 cells by melatonin, *Environ. Sci.*, **11**(3): 163-70, 2004
- Ishido M.: Role of bcl-2 in cadmium cytotoxicity, *Recent Res. Dev. Life Sci.*, **2**: 57-67, 2004
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S.: Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats, *Neural Plast.*, **11**(1-2): 59-76, 2004

- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Niki E., Morita M.: *p*-Nitrotoluene causes hyperactivity in the rat, *Neurosci. Lett.*, **366**(1): 1-5, 2004
- Ishido M., Masuo Y.: Transcriptome of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-differentiated PC12 cells, *Regul. Peptides*, **123**(1-3): 15-21, 2004
- Masuo Y., Morita M., Oka S., Ishido M.: Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain, *Regul. Peptides*, **123**(1-3): 225-234, 2004
- Ishido M.: Intracisternal administration of *p*-n-octylphenol into neonatal rats causes hyperactivity concomitantly with TUNEL-positive cells in the mesencephalon where immunoreactivity for tyrosine hydroxylase is reduced by the chemical, *J. Health Sci.*, **50**: 407-412, 2004
- Ishido M., Masuo Y., Kunimoto M., Oka S., Morita M.: Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity, *J. Neurosci. Res.*, **76**(3): 423-433, 2004
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S., Niki E.: Motor activity and gene expression in rats with neonatal 6-hydroxydopamine lesions, *J. Neurochem.*, **91**(1): 9-19, 2004
- Ishido M., Masuo Y., Sayato-Suzuki J., Oka S., Niki E., Morita M.: Dicyclohexylphthalate causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity, *J. Neurochem.*, **91**(1): 69-76, 2004
- 石堂正美：多動症モデル実験と内分泌かく乱物質の評価，環境ホルモン学会第13回講演会テキスト：58-67，2004
- Ishido M.: Overexpression of Bcl-2 inhibits nuclear localization of annexin I during tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis in porcine renal LLC-PK1 cells, *Regul. Peptides*, **124**(1-3): 45-51, 2005
- Ishido M., Morita M., Oka S., Masuo Y.: Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats, *Regul. Peptides*, **126**(1-2): 145-153, 2005
- Imai H., Nishimura T., Sadamatsu M., Liu Y., Kabuto M., Kato N.: Type II glucocorticoid receptors are involved in neuronal death and astrocyte activation induced by trimethyltin in the rat hippocampus, *Exp. Neurol.*, **171**(1): 22-28, 2001
- 網島浩一，今井秀樹，劉影，定松美幸，加藤進昌：ストレスと脳機能障害，現代医療（特集「精神疾患の分子医学」加藤進昌編）：145-151，2001
- Nishimura T., Schwarzer C., Furtinger S., Imai H., Kato N., Sperk G.: Changes in the GABA-ergic system induced by trimethyltin application in the rat, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **97**(1): 1-6, 2001
- Tsutsumi S., Akaike M., Arimitsu H., Imai H., Kato N.: Circulating corticosterone alters the rate of neuropathological and behavioral changes induced by trimethyltin in rats, *Exp. Neurol.*, **173**(1): 86-94, 2002
- 定松美幸，今井秀樹，加藤進昌：ストレスと神経再生，分子精神医学，**2**：232-235，2002
- Arakawa C., Yoshinaga J., Fujimaki K., Imai H., Serizawa S., Shiraishi H.: Daily urinary excretion of bisphenol A, *Env Health Prevent Med*, **9**: 22-26, 2003
- Liu Y., Imai H., Sadamatsu M., Tsunashima K., Kato N.: Cytokines participate in neuronal death induced by trimethyltin in the rat hippocampus via type II glucocorticoid receptors, *Neurosci. Res.*, **50**(2): 209-217, 2004
- Otake T., Yoshinaga J., Imai H., Seki Y., Matsumura T.: Polychlorinated biphenyls in preserved human umbilical cords, *J. Environ. Monit.*, **6**(10): 128N-131N, 2004
- 白川誉史，加藤進昌，今井秀樹：有機金属（スズ，水銀など）と行動発達障害，*Brain Med*, **16**：42-48，2004
- 藤巻可弓，荒川千夏子，吉永淳，渡辺知保，芹澤滋子，今井秀樹，白石寛明，水本賀文：尿中代謝産物排泄量から推定した日本人妊婦のビスフェノールA摂取量，日本衛生学雑誌，**59**：403-408，2004
-

- Liu Y., Imai H., Sadamatsu M., Tsunashima K., Kato N.: Cytokines participate in neuronal death induced by trimethyltin in the rat hippocampus via type II glucocorticoid receptors, *Neurosci. Res.*, **51**(3): 319-327, 2005
- Koda T., Umezu T., Kamata R., Morohoshi K., Ohta T., Morita M.: Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a *p*-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens, *Environ. Res.*, **98**(1): 40-45, 2005
- Edmonds J.S., Nomachi M., Terasaki M., Morita M., Skelton B.W., White A.H.: The reaction of bisphenol A 3,4-quinone with DNA, *Biochem. Bioph. Res. Co.*, **319**(2): 556-561, 2004
- Nakajima N., Oshima Y., Edmonds J.S., Morita M.: Glycosylation of bisphenol A by tobacco BY-2 cells, *Phytochemistry*, **65**(10): 1383-1387, 2004
- Terasaki M., Nomachi M., Edmonds J.S., Morita M.: Impurities in industrial grade 4,4'-isopropylidene diphenol (bisphenol A): possible implications for estrogenic activity, *Chemosphere*, **55**(6): 927-931, 2004
- Edmonds J.S., Morita M., Turner P., Skelton B.W., White A.H.: Aerial oxidation of the glucocorticoid side-chain under pH control, *Steroids*, **71**(1): 34-41, 2006
- Kamata R., Morimatsu M., Suzuki T., Takewaki T., Kobayashi H.: Characterization of binding sites for diisopropyl phosphorofluoridate in spinal cord cytosol, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **12**: 55-58, 2002
- 鎌田 亮, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質と鳥類の繁殖障害, *環境化学*, **12**: 23-31, 2002
- 鎌田 亮: 有機リン化合物による遅発性神経毒性に関する研究, *岩手県獣医師会会報*, **29**(4): 137-146, 2003
- Kamata R., Takahashi S., Morita M.: Gene expression of sex-determining factors and steroidogenic enzymes in the chicken embryo: influence of xenoestrogens, *Gen. Comp. Endocr.*, **138**: 148-156, 2004
- Kamata R., Koda T., Morohoshi K., Umezu T., Morita M.: RNA constitution and estrogen-responsive gene expression in the ovariectomized rat uterus, *Anal. Biochem.*, **341**(1): 131-140, 2005
- Morohoshi K., Yamamoto H., Kamata R., Shiraishi F., Koda T., Morita M.: Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by *in vitro* assays, *Toxicol. In Vitro*, **19**: 457-469, 2005
- Kamata R., Takahashi S., Shimizu A., Shiraishi F.: Avian transgenerational reproductive toxicity test with *in ovo* exposure, *Arch. Toxicol.*, **80**, 846-856, 2006
- Kamata R., Takahashi S., Shimizu A., Morita M., Shiraishi F.: *In ovo* exposure quail assay for risk assessment of endocrine disrupting chemicals, *Arch. Toxicol.*, **80**, 857-867, 2006
- Yoshikane M., Kay W.R., Shibata Y., Inoue M., Yanai T., Kamata R., Edmonds J.S., Morita M.: Very high concentrations of DDE and toxaphene residues in crocodiles from the Ord River, Western Australia: an investigation into possible endocrine disruption., *J. Environ. Monitor.*, 2006
- 小林晴男, 鎌田 亮, 鈴木忠彦, 佐藤 至, 赤堀文昭: 野鳥の大量死と環境毒物, *中毒研究*, **18**(4): 349-355, 2005
- Kobayashi J., Kajihara H., Takahashi Y.: Temporal trend and mass balance of POPs in paddy fields in Japan, *Organohalogen compd.*, **67**: 2123-2126, 2005
- Kameda H., Ohta S., Sakiyama T., Sakurai T., Suzuki N., Nakano T., Matsueda T., Hashimoto S., Matsuda M., Watanabe I., Okimine K., Nezu T.: Detecting system of unusual data for dioxins, *Organohalogen Compd.*, **50**: 251-254, 2001
- Masunaga S., Yao Y., Ogura I., Sakurai T., Nakanishi J.: Quantitative estimation of dioxin sources on the basis of congener-specific information, *Organohalogen Compd.*, **51**: 22-25, 2001
- Sakurai T., Tanabe K., Shibata Y., Nakasugi O., Morita M., Seki Y., Matsumura T.: Use of archived duplicate-diet samples to measure past dietary exposure to dioxins in Japan, *Organohalogen Compd.*, **52**: 230-233, 2001
- 益永茂樹, 姚 元, 高田秀重, 桜井健郎, 中西準子: 東京湾のダイオキシン汚染: 組成と汚染源推定, *地球化学*, **35**: 159-168, 2001

- Sakurai T., Suzuki N., Morita M.: Examination of dioxin fluxes recorded in dated aquatic-sediment cores in the Kanto region of Japan using multivariate data analysis, *Chemosphere*, **46**(9-10): 1359-1365, 2002
- Choi J.W., Fujimaki S., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Sakurai T., Suzuki N., Nagasaka H., Tanabe K., Sakai S., Morita M.: Historical trends of PBDD/Fs, PBDEs, PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in sediment cores from Tokyo bay, *Organohalogen Compd.*, **61**: 119-122, 2003
- Sakurai T.: Dioxins in aquatic sediment and soil in the Kanto region of Japan: Major sources and their contributions, *Environ. Sci. Technol.*, **37**(14): 3133-3140, 2003
- Masunaga S., Yao Y., Ogura I., Sakurai T., Nakanishi J.: Source and behavior analyses of dioxins based on congener-specific information and their application to Tokyo Bay basin, *Chemosphere*, **53**(4): 315-324, 2003
- Kitamura K., Sakurai T., Choi J.W., Suzuki N., Morita M.: Relationship between dioxin concentration and particle size for suspended sediment, *Organohalogen Compd.*, **66**: 2399-2404, 2004
- Kitamura K., Sakurai T., Choi J.W., Suzuki N., Morita M.: Relationship between concentrations of the 29 highly toxic dioxins in benthos and in aquatic sediment, *Organohalogen Compd.*, **67**: 2004-2006, 2005
- Lu M., Horiguchi T., Shiraishi H., Shibata Y., Abo M., Okubo Y., Yamazaki S.: Discrepancy of analytical values of steroid hormones in marine gastropods between GC/MS and ELISA., *Anal. Sci.*, **17** (Supl.): 1619-1622, 2001
- Kodama K., Kume G., Shiraishi H., Morita M., Horiguchi T.: Relationship between body length and processed-meat length, and seasonal change in net yield of processed-meat of Japanese mantis shrimp (*Oratosquilla oratoria*) in Tokyo Bay, Japan., *Fish. Sci.*, **72** : 804-810, 2006
- 白石不二雄, 白石寛明, 西川淳一, 西原 力, 森田昌敏: 酵母 Two-Hybrid System による簡便なエストロゲンアッセイ系の開発, *環境化学*, **10**(1) : 57-64, 2000
- 白石不二雄, 白石寛明, 西川淳一, 曾家義博, 佐野友晴, 彼谷邦光, 西原 力, 森田昌敏: 酵母を用いたエストロゲン・アンタゴニストアッセイ系の開発と有機スズへの応用, *環境化学*, **11**(1) : 65-73, 2001
- 後藤純雄, 峯木 茂, 遠藤 治, 河合昭宏, 白石不二雄, 松下秀鶴: ガス状クロロエーテル類の変異原性とその検出能に及ぼす試験菌株の影響, *環境化学*, **11**(4) : 835-839, 2001
- Koda T., Soya Y., Negishi H., Shiraishi F., Morita M.: Improvement of a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for screening estrogen receptor binding activity, *Environ. Toxicol. Chem.*, **21**(12): 2536-2541, 2002
- Nakajima N., Ohshima Y., Serizawa S., Kouda T., Edmonds J.S., Shiraishi F., Aono M., Kubo A., Tamaoki M., Saji H., Morita M.: Processing of bisphenol A by plant tissues: Glucosylation by cultured BY-2 cells and glucosylation/translocation by plants of *Nicotiana tabacum*, *Plant Cell Physiol.*, **43**(9): 1036-1042, 2002
- Fukazawa H., Watanabe M., Shiraishi F., Shiraishi H., Shiozawa T., Matsushita H., Terao Y.: Formation of chlorinated derivatives of bisphenol A in waste paper recycling plants and their estrogenic activities, *J. Health Sci.*, **48**(3): 242-249, 2002
- 白石不二雄: 内分泌かく乱物質の環境計測手法としてのバイオアッセイ, *全国環境研会誌*, **27**(4) : 214-219, 2002
- Nomura Y., Ishibashi H., Miyahara M., Shinohara R., Shiraishi F., Arizono K.: Effects of dental resin metabolites on estrogenic activity *in vitro*, *J. Mater. Sci.: Materials in Med.*, **14**: 307-310, 2003
- Shiraishi F., Okumura T., Nomachi M., Serizawa S., Nishikawa J., Edmonds J.S., Shiraishi H., Morita M.: Estrogenic and thyroid hormone activity of a series of hydroxy-polychlorinated biphenyls, *Chemosphere*, **52**(1): 33-42, 2003
- Morohoshi K., Shiraishi F., Oshima Y., Koda T., Nakajima N., Edmonds J.S., Morita M.: Synthesis and estrogenic activity of bisphenol A mono- and di-beta-D-glucopyranosides, plant metabolites of bisphenol A, *Environ. Toxicol. Chem.*, **22**(10): 2275-2279, 2003
- 大谷仁己, 嶋田好孝, 白石不二雄, 小澤邦寿: ビスフェノール A の生分解過程におけるエストロゲン様活性の変化, *環境化学*, **13** : 1027-1031, 2003

- 笹井春雄, 細井要一, 小口文子, 川又秀一, 白石不二雄, 白石寛明: 廃棄物最終処分場排水における内分泌かく乱化学物質の実態—化学分析とバイオアッセイ—, 長野県衛生公害研究所研究報告, **26**: 7-15, 2003
- Arulmozhiraja S., Shiraishi F., Okumura T., Iida M., Takigami H., Edmonds J.S., Morita M.: Structural requirements for the interaction of 91 hydroxylated polychlorinated biphenyls with estrogen and thyroid hormone receptors, *Toxicol. Sci.*, **84**(1): 49-62 2005
- Kurihara R., Shiraishi F., Tanaka N., Hashimoto S.: Presence and estrogenicity of anthracene derivatives in coastal Japanese waters, *Environ. Toxicol. Chem.*, **24**(8): 1984-1993, 2005
- Mispagel C., Shiraishi F., Allinson M., Allinson G.: Estrogenic activity of treated municipal effluent from seven sewage treatment plants in Victoria, Australia, *B. Environ. Contam. Tox.*, **74**: 853-856, 2005
- Ohtani Y., Shimada Y., Shiraishi F., Kozawa K.: Estrogen-antagonist activities of phthalic acid mono-n-butylester and phthalic acid mono-2-ethylhexylester, *Environ. Sci.*, **12**(4): 207-212, 2005
- Terasaki M., Shiraishi F., Nishikawa T., Edmonds J.S., Morita M., Makino M.: Estrogenic activity of impurities in industrial grade bisphenol A, *Environ. Sci. Technol.*, **39**(10): 3703-3707, 2005
- Terasaki M., Shiraishi F., Nishikawa T., Morita M., Makino M.: A practical synthesis and estrogenic activity of 5-hydroxy-1-(4'-hydroxyphenyl)-1,3,3'-trimethylindan, a contaminant in industrial grade bisphenol A, *Chem. Lett.*, **34**(2): 188-189, 2005
- 大谷仁己, 嶋田好孝, 白石不二雄, 小澤邦寿: ビスフェノール A の生分解途中で増大するエストロゲン活性, 全国環境研会誌, **30**(1): 18-23, 2005
- 渡邊雅之, 深澤 均, 白石不二雄, 白石寛明, 塩澤竜志, 寺尾良保: 難解処理により古紙から発生するビスフェノール A 等の化学物質の分析とエストロゲン活性, 環境化学, **14**(1): 65-71, 2004
- Nishikawa J., Mamiya S., Kanayama T., Nishikawa T., Shiraishi F., Horiguchi T.: Involvement of the retinoid X receptor in the development of imposex caused by organotins in gastropods, *Environ. Sci. Technol.*, **38**(23): 6271-6276, 2004
- 鈴木規之, (共著): 測定による環境中濃度評価, 環境リスクマネジメントハンドブック (中西準子, 蒲生昌志, 岸本充夫, 他編, 朝倉書店, 579p.), 143-151, 2003
- Suzuki N., Murasawa K., Sakurai T., Nansai K., Matsushashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Geo-Referenced Multimedia Environmental Fate Model (G-CIEMS). Model formulation and comparison to the generic model and monitoring approaches, *Environ. Sci. Technol.*, **38**: 5682-5693, 2004
- Suzuki N., Sakurai T., Moriguchi Y., Tanabe K., Shibata Y., Morita M.: Transport and fate characteristics of persistent organic chemicals around geo-referenced Japanese environment by spatially-resolved/geo-referenced model (G-CIEMS) methodology, *Organohalogen Compd.*, **66**: 2392-2397, 2004
- 鈴木規之: 有害化学物質対策と GIS—現状と今後の展望—, 資源環境対策, **40**: 57-64, 2004
- Fenner K., Scheringer M., MacLeod M., Matthies M., McKone T., Stroebe M., Beyer A., Bonnell M., Gal A.C.L., Klasmeier J., Mackay D., O Dik van de M., Pennington D., Scharenberg B., Suzuki N., Wania F.: Comparing estimates of persistence and long-range transport potential among multimedia models, *Environ. Sci. Technol.*, **39**: 1932-1942, 2005
- Takazawa Y., Suzuki N., Shibata Y., Morita M.: Organochlorine extraction based on the combination of polyaluminum chloride and octadecyl silica powder: Application to lake water, *B. Environ. Contam. Tox.*, **74**: 1019-1026, 2005
- 鈴木規之, 村澤香織, 松橋啓介, 南齋規介, 桜井健郎, 森口祐一, 田邊 潔, 中杉修身, 森田昌敏: 全国河川の河道構造データに基づく化学物質の GIS 河川動態モデル (G-CIEMS) の開発と空間分布評価の試み, 環境化学, **15**(2): 385-395, 2005

- Li C.M., Takahashi S., Taneda S., Furuta C., Watanabe G., Suzuki A.K., Taya K.: Impairment of testicular function in adult male Japanese quail (*Coturnix japonica*) after a single administration of 3-methyl-4-nitrophenol in diesel exhaust particles, *J. Endocrinol.*, **189** : 555-564, 2006
- Takeyama M., Sone H., Tohyama C.: Changes in expression of NMDA receptor subunit mRNA by perinatal exposure to dioxin, *Neuroreport*, **12**(18): 4009-4012, 2001
- Ikedo M., Inukai N., Mitsui T., Sone H., Yonemoto J., Tohyama C., Tomita T.: Changes in fetal brain aromatase activity following *in utero* 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure in rats., *Environ. Toxicol. Phar.*, **11**: 1-7, 2002
- Jia G., Tohyama C., Sone H.: DNA damage triggers imbalance of proliferation and apoptosis during development of preneoplastic foci in the liver of Long-Evans Cinnamon rats, *Int. J. Oncol.*, **21**(4): 755-761, 2002
- Takeyama M., Sone H., Miyabara Y., Tohyama C.: Perinatal exposure to tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters activity-dependent expression of BDNF mRNA in the neocortex and male rat sexual behavior in adulthood, *Neurotoxicology*, **24**(2): 207-217, 2003
- Sato H., Suzuki K.T., Sone H., Yamano Y., Kagawa J., Aoki Y.: DNA-adduct formation in lungs, nasal mucosa, and livers of rats exposed to urban roadside air in Kawasaki City, Japan, *Environ. Res.*, **93**(1): 36-44, 2003
- Jia G., Sone H., Nishimura N., Satoh M., Tohyama C.: Metallothionein (I/II) suppresses genotoxicity caused by dimethylarsinic acid., *Int. J. Oncol.*, **25**(2): 325-333, 2004
- Terasaka S., Aita Y., Inoue A., Hayashi S., Nishigaki M., Aoyagi K., Sasaki H., Wada-Kiyama Y., Sakuma Y., Akaba S., Tanaka J., Sone H., Yonemoto J., Tanji M., Kiyama R.: Using a customized DNA microarray for expression profiling of the estrogen-responsive genes to evaluate estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals, *Environ. Health Perspect.*, **112**(7): 773-781, 2004
- Toyoshiba H., Yamanaka T., Sone H., Parham F.M., Walker N.J., Martinez J., Portier C.J.: Gene interaction network suggests dioxin induces a significant linkage between aryl hydrocarbon receptor and retinoic acid receptor beta, *Environ. Health Perspect.*, **112**(12): 1217-24, 2004
- Yamanaka T., Toyoshiba H., Sone H., Parham F.M., Portier C.J.: The TAO-Gen algorithm for identifying gene interaction networks with application to SOS repair in *E. coli*, *Environ. Health Perspect.*, **112**(16): 1614-21, 2004
- Ikedo M., Mitsui T., Setani K., Tamura M., Takeyama M., Sone H., Tohyama C., Tomita T.: *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats disrupts brain sexual differentiation, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **205**(1): 98-105, 2005
- Takano H., Yanagisawa R., Ichinose T., Sadakane K., Yoshino S., Yoshikawa T., Morita M.: Diesel exhaust particles enhance lung injury related to bacterial endotoxin through expression of proinflammatory cytokines, chemokines, and intercellular adhesion molecule-1, *Am. J. Resp. Crit. Care.*, **165**(9): 1329-1335, 2002
- Yanagisawa R., Takano H., Inoue K., Ichinose T., Sadakane K., Yoshino S., Yamaki K., Kumagai Y., Uchiyama K., Yoshikawa T., Morita M.: Enhancement of acute lung injury related to bacterial endotoxin by components of diesel exhaust particles, *Thorax*, **58**(7): 605-612, 2003
- Inoue K., Takano H., Yanagisawa R., Ichinose T., Sadakane K., Yoshino S., Yamaki K., Uchiyama K., Yoshikawa T.: Components of diesel exhaust particles differentially affect lung expression of cyclooxygenase-2 related to bacterial endotoxin, *J. Appl. Toxicol.*, **24**(6): 415-418, 2004
- Yanagisawa R., Takano H., Inoue K., Ichinose T., Yoshida S., Sadakane K., Takeda K., Yoshino S., Yamaki K., Kumagai Y., Yoshikawa T.: Complementary DNA microarray analysis in acute lung injury induced by lipopolysaccharide and diesel exhaust particles, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **229**(10): 1081-1087, 2004

- Inoue K., Takano H., Yanagisawa R., Ichinose T., Shimada A., Yoshikawa T.: Pulmonary exposure to diesel exhaust particles induces airway inflammation and cytokine expression in NC/Nga mice, *Arch. Toxicol.*, **79**(10): 595-599, 2005
- Hiyoshi K., Takano H., Inoue K.I., Ichinose T., Yanagisawa R., Tomura S., Kumagai Y.: Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice, *Clin. Exp. Allergy*, **35**(9): 1243-1248, 2005
- Hiyoshi K., Takano H., Inoue K., Ichinose T., Yanagisawa R., Tomura S., Cho A.K., Froines J.R., Kumagai Y.: Effects of a single intratracheal administration of phenanthraquinone on murine lung, *J. Appl. Toxicol.*, **25**(1): 47-51, 2005
- Hiyoshi K., Ichinose T., Sadakane K., Takano H., Nishikawa M., Mori I., Yanagisawa R., Yoshida S., Kumagai Y., Tomura S., Shibamoto T.: Asian sand dust enhances ovalbumin-induced eosinophil recruitment in the alveoli and airway of mice, *Environ. Res.*, **99**(3): 361-368, 2005
- Haga I., Takahashi S.: Recent trend of quail husbandry and process in Japan, *Simposio International Congresso Brasileiro*, **2**: 175-178, 2004
- Shimizu S., Shiina T., Hosomichi K., Takahashi S., Koyama T., Onodera T., Kulski J., Inoko H.: MHC class II B gene sequences and expression in quails (*Coturnix japonica*) Selected for high and low antibody responses, *Immunogenetics*, **56**: 280-291, 2004
- Takahashi S., Inooka S.: Selective breeding for antibody production to Newcastle disease virus vaccine in Japanese quail, *Simposio Inter-national Congresso Brasileiro*, **2**: 165-174, 2004
- Arai Y.K., Kishi H., Onodera S., Jin W., Suzuki A., Takahashi S., Kamada T., Nishiyama T., Taya K.: Cyclic changes in messenger RNAs encoding inhibin/activin subunits in the ovary of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*), *J. Endocrinol.*, **185**: 561-573, 2005
- Jin W., Arai Y.K., Watanabe G., Suzuki A., Takahashi S., Taya K.: The stimulatory role of estrogen on sperm motility in male golden hamster (*Mesocricetus auratus*), *J. Androl.*, **26**: 478-484, 2005
- Koyama T., Miura K., Inooka S., Takahashi S.: Two Japanese quail lines established by means of divergent selection for antibody response were homozygous at MHC, *J. Poult. Sci.*, **42**: 272-281, 2005
- Saita E., Atushi T., Jin W., Takahashi S., Suzuki A., Watanabe G., Taya K.: Effects of hypothyroidism on gonadal function after transition of short day photoperiod in male golden hamster (*Mesocricetus auratus*), *J. Reprod. Dev.*, **51**: 221-228, 2005
- 多田 満, 畠山成久, 小神野豊: ビスフェノール A と *p*-ノニルフェノールのチカイエカの繁殖に対する影響, *環境毒性学会誌*, **2**: 53-63, 1999
- Tada M., Hatakeyama S.: Chronic effects of an insecticide, fenobucarb on larvae of *Epeorus latifolium* and *Baetis thermicus* in model streams, *Ecotoxicology*, **9**: 187-195, 2000
- Tada M., Hatakeyama S.: Dynamics of benthic communities in the upper region of the River Hinuma in relation to residual pesticides, *Jpn. J. Environ. Toxicol.*, **5**: 1-12, 2002
- 多田 満: 回転流水式水槽を用いたシマトビケラ幼虫の営巣個体に対する殺虫剤の影響, *環境毒性学会誌*, **5**: 13-19, 2002
- 多田 満, 軽部智美, 小神野豊: ヌカエビを用いた17β-エストラジオールの繁殖影響, *水環境学会誌*, **26**: 707-712, 2003
- 掛川洋次, 渡邊 泉, 久野勝治, 多田 満: 内分泌かく乱化学物質に曝露されたチカイエカにおけるエンドポイントの検索: *p*-オクチルフェノールに関する検討, *環境毒性学会誌*, **7**: 1-10, 2004
- 鎌迫典久: 紙パルプ工場排水の生物影響と評価法, *紙パルプ技協誌 (JAPAN TAPPI JOURNAL)*, **5**(8): 1100-1109, 2001

- Tatarazako N., Oda S., Morita M., Sonobe H., Watanabe H., Iguchi T.: Insecticides for juvenile hormone agonists exert the influence on the occurrence of the male daphnid, Proc. Jpn. Soc. Comp. Endocrinol., No.17, 2002
- Tatarazako N., Takao Y., Kishi K., Onikura N., Arizono K., Iguchi T.: Styrene dimers and trimers affect reproduction of daphnid (*Ceriodaphnia dubia*), Chemosphere, **48**: 597-601, 2002
- Tatarazako N., Takigami H., Koshio M., Kawabe K., Hayakawa Y., Arizono K., Morita M.: New measurement method of P450s activities in the liver microsome with individual Japanese medaka (*Oryzias latipes*), Environ. Sci., **9**(6): 451-462, 2002
- Tatarazako N., Yamamoto K., Iwasaki K.: Subacute toxicity of wood preservatives, DDAC and BAAC, in several aquatic organisms, J. Health Sci., **48**(4): 359-365, 2002
- 石橋弘志, 鎌迫典久, 有菌幸司: メダカを利用したモニタリング, エンバイオ, **2**: 39-44, 2002
- 石橋弘志, 鎌迫典久, 有菌幸司: 水環境におけるエストロゲン作用評価手法としてのビテロゲニン, 環境技術, **31**(8): 24-29, 2002
- 鎌迫典久: 内分泌かく乱作用の計測手法としての水生生物(メダカ)を用いる *in vivo* バイオアッセイ, 全国環境研究会誌, **27**(4): 8-14, 2002
- Ishibashi H., Tachibana K., Tsuchimoto M., Tomiyasu Y., Urakabe A., Morishita K., Tachibana M., Tatarazako N., Arizono K.: Monitoring of environmental pollutants by a combination of biomarkers in Minamata River water using Goldfish (*Carassius auratus*), Environ. Sci., **10**(3): 175-186, 2003
- Tatarazako N., Oda S., Watanabe H., Morita M., Iguchi T.: Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*, Chemosphere, **53**: 827-833, 2003
- 尾崎夏栄, 柏田祥策, 毛利紫乃, 山田正人, 鎌迫典久, 安原昭夫, 小野芳朗: ヒメダカ(*Oryzias latipes*)を用いたバイオアッセイによる埋立処分場浸出水の有害性評価, 水環境学会誌, **26**(11): 751-756, 2003
- 尾崎夏栄, 柏田祥策, 鎌迫典久, 小野芳朗: ヒメダカを用いた埋立処分場浸出水の安全性評価手法の構築, 廃棄物学会論文誌別冊, **14**(5): 278-287, 2003
- 立花賢浩, 鎌迫典久, 石橋弘志, 有菌幸司: キンギョを用いた水環境評価法—フィールド調査法に関する検討—, 環境技術, **32**(3): 76-83, 2003
- 羽田野泰彦, 近江みゆき, 西和人, 鎌迫典久, 水上春樹, 山下倫明, 民谷栄一, 榊原隆三: 簡易メダカ・ビテロジェニンアッセイによる外因性エストロジェンの影響評価研究, 水環境学会誌, **26**(11): 779-785, 2003
- 鎌迫典久: 生態影響ハンドブック—化学物質の環境リスク評価—, 朝倉書店: 83-87, 2003
- 鎌迫典久: メダカを用いた内分泌かく乱化学物質の評価法, ファルマシア, **39**(9): 881-883, 2003
- 鎌迫典久, 平井慈恵: 環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発, CMC 出版, 2003
- Ishibashi H., Tachibana K., Tsuchimoto M., Soyano K., Tatarazako N., Matsumura N., Tomiyasu Y., Tominaga N., Arizono K.: Effects of nonylphenol and phytoestrogen-enriched diet on plasma vitellogenin, steroid hormone, hepatic cytochrome P450 1A, and glutathione-S-transferase values in Goldfish (*Carassius auratus*), Comparative Med., **54**(1): 54-62, 2004
- Tatarazako N., Ishibashi H., Teshima K., Kishi K., Arizono K.: Effect of Triclosan on various aquatic organisms, Environ. Sci., **11**(2): 133-140, 2004
- Tatarazako N., Koshio M., Hori H., Morita M., Iguchi T.: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay method for vitellogenin in the medaka., J. Health Sci., **50**(3): 301-308, 2004
- 鎌迫典久: メダカを使用した試験方法の開発～日韓のメダカを用いたフィールド調査のための基礎的研究～, 平成15年度内分泌かく乱化学物質問題に関する日韓共同研究報告書: 8-14, 2004
- 鎌迫典久, 小田重人, 阿部良子, 森田昌敏, 井口泰泉: ミジンコを用いた甲殻類に対する内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法開発, 環境科学会誌, **17**(6): 439-449, 2004

- Oda S., Tatarazako N., Watanabe H., Morita M., Iguchi T.: Production of male neonates in four cladoceran species exposed to a juvenile hormone analog, fenoxycarb, *Chemosphere*, **60**: 74-78, 2005
- Oda S., Tatarazako N., Watanabe H., Morita M., Iguchi T.: Production of male neonates in *Daphnia magna* (cladocera, Crustacea) exposed to a juvenile hormones and their analogs, *Chemosphere*, **61**: 1168-1174, 2005
- Kondo T., Yamamoto H., Tatarazako N., Kawabe K., Koshio M., Hirai N., Morita M.: Bioconcentration factor of relatively low concentrations of chlorophenols in Japanese medaka, *Chemosphere*, **61**: 1299-1304, 2005
- 鎌迫典久：ミジンコを用いた無脊椎動物の内分泌かく乱化学物質検出法開発 幼若ホルモン作用をもつ化学物質のスクリーニング試験法として有望, *化学と生物*, **43**(10) : 638-641, 2005
- Nansai K., Moriguchi Y., Suzuki N.: Site-dependent life-cycle analysis by the SAME approach: Its concept, usefulness, and application to the calculation of embodied impact intensity by means of an input-output analysis, *Environ. Sci. Technol.*, **39**: 7318-7328, 2005
- Aoki Y., Sato H., Nishimura N., Takahashi S., Itoh K., Yamamoto M.: Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust., *Toxicol. Appl. Pharm.*, **173**(3): 154-160, 2001
- Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Tohyama C., Yonemoto J.: Alterations in thyroid function in Holtzman rats following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin., *Organohalogen Compd.*, **53**: 14-16, 2001
- Nishimura N., Miyabara Y., Suzuki JS., Sato M., Aoki Y., Sato M., Yonemoto J., Tohyama C.: Induction of metallothionein in the livers of female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin., *Life Sci.*, **69**(11): 1291-1303, 2001
- Ohsako S., Miyabara Y., Nishimura N., Kurosawa S., Sakaue M., Ishimura R., Sato M., Takeda K., Aoki Y., Sone H., Tohyama C., Yonemoto J.: Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 α -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate, *Toxicol. Sci.*, **60**(1): 132-143, 2001
- Sato H., Onose J., Toyoda H., Toida T., Imanari T., Sagai M., Nishimura N., Aoki Y.: Quantitative changes in glycosaminoglycans in the lungs of rats exposed to diesel exhaust, *Toxicology* **25**; **166**(3): 119-128, 2001
- Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Yonemoto J., Tohyama C.: Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in female Sprague-Dawley rats, *Toxicology*, **171**(2-3): 73-82, 2002
- Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Yokoi C., Takeuchi Y., Fujii-Kuriyama Y., Maeda S., Tohyama C.: Lack of thyroxine and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in arylhydrocarbon receptor-null mice but not in transthyretin-null mice, *Organohalogen Compd.*, **56**: 49-51, 2002
- Moriguchi T., Motohashi H., Hosoya T., Nakajima O., Takahashi S., Ohsako S., Aoki Y., Nishimura N., Tohyama C., Fujii-Kuriyama Y., Yamamoto M.: Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (13): **100**(10), 2003
- Murata M., Nishimura N., Zhang B., Satoh M., Tohyama C.: Interleukin-6 protects skin lesion caused by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene, *J. Vet. Med. Sci.*, **65**: 511-513, 2003
- Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Sato M., Tohyama C.: Rat thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, *Endocrinology*, **144**(5): 2075-2083, 2003
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Tohyama C.: Hydronephrosis at weaning, not during gestation, is caused by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Holtzman rats, *Organohalogen Compd.*, **5**: 320-323, 2003

- Suzuki J.S., Nishimura N., Zhang B., Nakatsuru Y., Kobayashi S., Satoh M., Tohyama C.: Metallothionein deficiency enhances skin carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene and 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate in metallothionein-null mice, *Carcinogenesis*, **24**: 1123-32, 2003
- Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C.: Altered thyroxin and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice, *Arch. Toxicol.*, **17**: 17, 2004
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Nishimura H., Tohyama C.: Effects on thyroid hormone and retinoid metabolism in transthyretin-null mice by polychlorinated biphenyl isomers 118 and 114., *Organohalogen Compd.*, (66): 2928-2931, 2004
- 西村典子：非ダイオキシン様 PCB のリスク評価，日本リスク研究学会講演要旨集：30-34，2004
- Miyabara Y., Nishimura N., Tohyama C.: Determination of dioxins in human hair: Estimation of external and internal exposure to dioxins, *Environ. Health Prev. Med.*, **10**(2): 86-93, 2005
- Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C.: Altered thyroxin and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice, *Arch. Toxicol.*, **79**: 260-267, 2005
- Nishimura N., Yonemoto J., Nishimura H., Ikushiro S., Tohyama C.: Disruption of thyroid hormone homeostasis at weaning of Holtzman rats by lactational but not in utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, *Toxicol. Sci.*, **85**(1): 607-614, 2005
- Nohara K., Fujimaki H., Tsukumo S., Inouye K., Sone H., Tohyama C.: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on T cell-derived cytokine production in ovalbumin (OVA)-immunized C57Bl/6 mice, *Toxicology*, **172**(1): 49-58, 2002
- Choi J.W., Fujimaki S., Hashimoto S., Ito H., Suzuki N., Sakai S., Morita M.: Polybrominated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and diphenyl ethers in Japanese human adipose tissue, *Environ. Sci. Technol.*, **37**: 817-821, 2003
- Choi J.W., Onodera J., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Suzuki N., Sakai S., Morita M.: Modified clean-up for PBDD, PBDF and PBDE with an active carbon column-its application to sediments, *Chemosphere*, **53**: 637-643, 2003
- 小野寺潤，上田祥久，崔 宰源，橋本俊次，鈴木規之，森田昌敏，佐藤寿邦：高分解能ガスクロマトグラフィー／質量分析法による臭素化ダイオキシン類分析におけるガスクロマトグラフ注入口での熱分解反応について，*分析化学*，**52**：505-512，2003
- 小野寺潤，上田祥久，崔 宰源，橋本俊次，鈴木規之，森田昌敏，佐藤寿邦：高分解能ガスクロマトグラフィー／質量分析法における臭素化ビフェニルエーテルの影響，*分析化学*，**52**: 205-213，2003
- Nakamiya K., Hashimoto S., Ito H., Edmonds J.S., Yasuhara A., Morita M.: Microbial treatment of bis(2-ethylhexyl)phthalate in polyvinyl chloride with isolated bacteria, *J. Biosci. Bioeng.*, **99**(2): 115-119, 2005
- Nakamiya K., Hashimoto S., Ito H., Edmonds J.S., Yasuhara A., Morita M.: Degradation of dioxins by cyclic ether degrading fungus, *Cordyceps sinensis*, *FEMS Microbiol. Lett.*, **248**(1): 17-22, 2005
- Nakamiya K., Hashimoto S., Ito H., Edmonds J.S., Morita M.: Degradation of 1,4-dioxane and cyclic ethers by an isolated fungus, *Appl. Environ. Microb.*, **71**(3): 1254-1258, 2005
- Hirai N., Tatarazako N., Koshio M., Kawabe K., Shiraiishi F., Hayakawa Y., Morita M.: Seasonal changes in sex ratio, maturation, and size composition of fresh water snail, *sinotaia quadrata histrica*, in Lake Kasumigaura, *Environ. Sci.*, **11**(5): 243-257, 2004
- 平井慈恵，難波亜由美，小塩正朗，森田昌敏，鎌迫典久：曝露期間の異なる性転換メダカの繁殖能力と生殖腺組織学に関する検討，*日本環境毒性学会誌*，**7**(2)：49-53，2004
- 平井慈恵：第2回めだかの学校 ～若手水産関係者の横顔～ 飼育の心得～魚たちの教え～，*養殖*，**42**(6)：94-95，2005

- 陸 明, 堀口敏宏, 白石寛明, 柴田康行, 安保 充, 大久保明, 山崎素直: ガスクロマトグラフィー/質量分析法による海産巻貝類におけるステロイドホルモンの同定と定量, 分析化学, **50**(4): 247-255, 2001
- Horiguchi T., Kojima M., Kaya M., Matsuo T., Shiraishi H., Morita M., Adachi Y.: Tributyltin and triphenyltin induce spermatogenesis in ovary of female abalone, *Haliotis gigantea*, Mar. Environ. Res., **54**: 679-684, 2002
- 陸 明, 堀口敏宏, 白石寛明, 柴田康行, 安保 充, 大久保明, 山崎素直: ELISA 法によるイボニシ中のテストステロンの個体別分析, 分析化学, **51**(1): 21-27, 2002
- Horiguchi T., Li Z., Uno S., Shimizu M., Shiraishi H., Morita M., Thompson J.A.J., Levings C.D.: Contamination of organotin compounds and imposex in molluscs from Vancouver, Canada, Mar. Environ. Res., **57**: 75-88, 2003
- Cho H.S., Kim Y.O., Shin T.S., Horiguchi T.: A study on the pollution of bisphenol A in surface sediment around Gwangyang Bay, J. Korean Soc. Mar. Environ. Engineering, **7**: 104-110, 2004
- Kim D.M., Nakada N., Horiguchi T., Takada H., Shiraishi H., Nakasugi O.: Numerical simulation of organic chemicals in a marine environment using a coupled 3D hydrodynamic and ecotoxicological model., Mar. Pollut. Bull., **48**: 671-678, 2004
- Cho H.S., Kim Y.O., Seol S.W., Horiguchi T.: A study on the pollution of nonylphenol in surface sediment in Gwangyang Bay and Yeosu Sound., J. Environ. Sci., **13**: 561-570, 2004
- Horiguchi T., Kojima M., Takiguchi N., Kaya M., Shiraishi H., Morita M.: Continuing observation of disturbed reproductive cycle and ovarian spermatogenesis in the giant abalone, *Haliotis madaka* from an organotin-contaminated site of Japan, Mar. Pollut. Bull., **51**: 817-822, 2005
- Horiguchi T., Kojima M., Hamada F., Kajikawa A., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: The impact of tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPhT) on the ivory shell (*Babylonia japonica*) populations, Environ. Health Persp., **114**: 13-19, 2006
- Kodama K., Horiguchi T., Kume G., Nagayama S., Shimizu T., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Effects of hypoxia on early life history of the stomatopod *Oratosquilla oratoria* in a coastal sea. Mar. Ecol., Prog. Ser., **324**: 197-206, 2006
- Kume G., Horiguchi T., Goto A., Isobe T., Serizawa S., Shiraishi H., Morita M.: Lethal effects of nonylphenol on fertilized eggs and larvae of marbled sole *Pleuronectes yokohamae*., Fish. Sci., **72**: 217-219, 2006
- Kume G., Horiguchi T., Goto A., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Feeding habits of marbled sole *Pleuronectes yokohamae* from Tokyo Bay, Japan., Fish. Sci. (in press), 2006
- Kume G., Horiguchi T., Goto A., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Seasonal distribution, age, growth, reproductive biology of marbled sole *Pleuronectes yokohamae* in Tokyo Bay, Japan., Fish. Sci., **72**: 289-298, 2006
- Morishita F., Minakata H., Takeshige K., Furukawa Y., Takata T., Matsushima O., Mukai S.T., Saleuddin A.S.M., Horiguchi T.: Novel excitatory neuropeptides isolated from a prosobranch gastropod, *Thais clavigera*: The molluscan counterpart of the annelidan GGNG peptides., Peptides, **27**: 483-492, 2006
- Mitsumori F., Kumagai M.: Pharmacological fMRI method for animal brain based on Mn²⁺-induced activity specific contrast, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., **9**: 1328, 2001
- Mitsumori F.: fMRI method for animal brain based on Mn²⁺-induced activity specific contrast, Proc. Intl. Symp. Med. Imag.: 58-59, 2002
- 三森文行: 環境科学と *in vivo* NMR, 分光研究, **51**: 297-309, 2002
- 三森文行: MRI で脳機能を見る, Endocrine disrupter news, **3**(4): 7, 2002
- Mitsumori F., Takaya N., Watanabe H.: Interleave measurements of multinuclear spectra from the same localized area at 4.7Tesla wholebody MRI system, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., **11**: 1138, 2003
- 三森文行: 超高磁場人体用 MRI における多核種同時計測法の開発に関する研究, インナービジョン, **18**(8): 41, 2003

- Mitsumori F., Takaya N., Watanabe H.: A method for interleave measurements of ^1H $^1\text{H}\{-^{13}\text{C}\}$ and ^{31}P spectra from the same localized area at 4.7T wholebody system, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 12: 2461, 2004
- Yamaguchi M., Mitsumori F., Watanabe H., Takaya N.: *In vivo* localized ^1H MR spectroscopy of the rat testis Usefulness of lipid suppression technique by inversion pulse (STIR-STEAM), Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 12: 926, 2004
- 三森文行: MRI の潜在力とその進化に期待する, 新医療, 31(1): 40-42, 2004
- 三森文行: 磁気共鳴断層撮像法, 国立環境研究所ニュース, 8-9, 2004
- 三森文行: MRI を用いる環境ホルモンの脳・神経系への影響の研究, 国立環境研究所ニュース, 4-5, 2004
- 三森文行, 上野照剛: MRI 装置撤去時の爆発事故に関する調査経過報告, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 24: 92-94, 2004
- 吉留英二, 中島 巖, 池平博夫, 三森文行, 棚田修二, 佐々木康人: TEM コイルの試作, 臨床放射線, 49: 1050-1056, 2004
- Takaya N., Watanabe H., Mitsumori F.: Elongated T1 values in human brain and the optimization of MDEFT measurements at 4.7T, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 12: 2339, 2004
- Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F.: Improvement of the spectral resolution for glutamate and glutamine in the human brain at 4.7 T by using a localized 2D constant time COSY, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 12: 113, 2004
- Mitsumori F., Takaya N., Watanabe H.: Multinuclear localized spectroscopy in the human brain at 4.7T ? dynamic observation of ethanol uptake and changes in cerebral metabolites from ^1H and ^{31}P windows, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 13: 1266, 2005
- Nakashima Y., Mitsumori F.: H_2O self-diffusion restricted by clay platelets with immobilized bound H_2O layers: PGSE NMR study of water-rich saponite gels, Appl. Clay Sci., 28: 209-221, 2005
- 三森文行: 化学物質から脳を守る, かんきょう, 8: 42-43, 2005
- Takaya N., Watanabe H., Mitsumori F.: Brain tissue segmentation on the 3D MDEFT image obtained at 4.7T, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 13: 1277, 2005
- Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F.: Eddy current and motion corrections for *in vivo* 2D spectroscopy: Improvements for F1 noise and F2 distortion on 2D localized CT-COSY spectra of the human brain, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 13: 2473, 2005
- Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F.: Simultaneous detection of glutamate GABA and glutamine in the human brain at 4.7 T by using a localized 2D CT-COSY with an ISIS pulse, Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med., 13: 2496, 2005
- Yamaguchi M., Mitsumori F., Watanabe H., Takaya N., Minami M.: *In vivo* localized ^1H MR spectroscopy of rat testes: Stimulated echo acquisition mode (STEAM) combined with short TI inversion recovery (STIR) improves the detection of metabolite signals, Magn. Reson. Med., 55: 749-754, 2006
- Mispagel C., Allinson M., Allinson G., Iseki N., Grant C., Morita M.: DDT and metabolites residues in the southern bent-wing bat (*Miniopterus schreibersii bassanii*) of south-eastern Australia, Chemosphere, (55): 997-1003., 2004
- Watanabe K., Senthil Kumar K., Masunaga S., Takasuga T., Iseki N., Morita M.: Brominated organic contaminants in the liver and egg of the common cormorants (*Phalacrocorax carbo*) from Japan., Environ. Sci. Technol., (38): 4071-4077, 2004
- Takano H., Yanagisawa R., Ichinose T., Sadakane K., Inoue K., Yoshida S., Takeda K., Yoshino S., Yoshikawa T., Morita M.: Lung expression of cytochrome P450 1A1 as a possible biomarker of exposure to diesel exhaust particles, Arch. Toxicol., 76(3): 146-151, 2002

- Sakaue M., Ohsako S., Ishimura R., Kurosawa S., Kurohmaru M., Hayashi Y., Aoki Y., Yonemoto J., Tohyama C.: Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose, *J. Occup. Health*, **43**: 185-190, 2001
- Ishimura R., Ohsako S., Miyabara Y., Sakaue M., Kawakami T., Aoki Y., Yonemoto J., Tohyama C.: Increased glycogen content and glucose transporter 3 mRNA level in the placenta of Holtzman rats after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **178**(3): 161-171, 2002
- Ohsako S., Miyabara Y., Sakaue M., Ishimura R., Kakeyama M., Izumi H., Yonemoto J., Tohyama C.: Developmental stage-specific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring, *Toxicol. Sci.*, **66**(2): 283-92, 2002
- Yonemoto J., Nishimura N., Yokoi C., Takeuchi Y., Tohyama C.: Hypothyroxinemia at weaning is attributed to lactational exposure but not in utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin Holtzman rats, *Organohalogen Compd.*, **56**: 57-59, 2002
- Ishizuka M., Yonemoto J., Zaha H., Tohyama C., Sone H.: Perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters sex-dependent expression of hepatic CYP2C11, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **17**(5): 278-285, 2003
- Kusumegi T., Tanaka J., Kawano M., Yonemoto J., Tohyama C., Sone H.: BMP7/ActRIIB regulates estrogen-dependent apoptosis: new biomarkers for environmental estrogens, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **18**(1): 1-11, 2004
- Shiizaki K., Ohsako S., Koyama T., Nagata R., Yonemoto J., Tohyama C.: Lack of CYP1A1 expression is involved in unresponsiveness of the human hepatoma cell line SK-HEP-1 to dioxin, *Toxicol. Lett.*, **160**(1): 22-33, 2005
- Yonemoto J., Ichiki T., Takei T., Tohyama C.: Maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and the body burden in offspring of Long-Evans rats, *Environ. Health Prev. Med.*, **10**: 21-32, 2005
- Sarkar P., Shiizaki K., Yonemoto J., Sone H.: Activation of telomerase in BeWo cells by estrogen and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in co-operation with c-Myc, *Int. J. Oncol.*, **28**(1): 43-51, 2006
- Okamoto K., Watanabe H., Umeda M., Oda M., Kanamatsu T., Tsukada Y., Otsuki T.: Brain metabolism measurement on a MELAS patient using 2-T highly sensitive ¹³C-MRS system, *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, **11**: 2054, 2003
- Watanabe H., Umeda M., Okamoto K., Sugiura S.: Glx detection in the human brain on a 1.5T clinical scanner with a QD volume coil by using a 3D localized selective double quantum filter sequence, *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, **11**: 1139, 2003
- Otsuki T., Kanamatsu T., Tsukada Y., Goto Y., Okamoto K., Watanabe H.: Carbon 13-labeled magnetic resonance spectroscopy observation of cerebral glucose metabolism: metabolism in MELAS: case report, *Arch. Neurol.-Chicago*, **62**(3): 485-487, 2005
- Watanabe H., Tatarazako N., Oda S., Nishide H., Uchiyama I., Morita M., Iguchi T.: Analysis of expressed sequence tags of water flea *Daphnia magna*, *Genome*, **48**: 606-609, 2005
- 渡邊英宏 : 講座 生体中で機能する分子を見る 2 磁気共鳴で代謝を見る, *化学と教育*, **53** : 618-621, 2005
-

2 口頭発表

発表者・題目・学会等名称・開催都市名・年月

Ishimura R., Kawakami T., Aoki Y., Yonemoto J., Tohyama C., Ohsako S.: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affects glucose kinetics in rat placenta, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

足立達美, 高永博美, 石堂正美, 国本 学, 阿相皓晃: グリア細胞の発達に及ぼす甲状腺ホルモンの影響, 日本薬学会第121年会, 札幌, 2001.3

Ishido M., Nitta H., Kabuto M.: Magnetic fields (MF) of 50 Hz and 100 microtesla cause uncoupling of inhibitory pathways of adenylyl cyclase mediated by melatonin 1a receptor in MF-sensitive MCF-7 cells, 23rd Annu. Meet. BEMS, St. Paul, 2001.6

Ishido M., Kabuto M.: Magnetic fields (50 Hz and 100 mT)-induced disruption of protein-protein communication in the inhibitory pathways of adenylyl cyclase of a cell-line of human breast cancer (MCF-7), 7th Int. Symp. Magn. Field & Spin Eff. Chem. & Relat. phenom., Tokyo, 2001.7

足立達美, 高永博美, 桜井洋子, 石堂正美, 国本 学, 阿相皓晃: グリア細胞の分化・発達に及ぼす細胞密度および甲状腺ホルモンの影響, Neuro2001, 京都, 2001.9

石堂正美, 兜 真徳: 電磁界によるメラトニン情報伝達機構の修飾, 第74回日本生化学会大会, 京都, 2001.10

Ishido M., Kabuto M.: Melatonin receptor subtype involved in its oncostatic effects on human breast cancer MCF-7 cells, 31st Annu. Meet. Soc. Neurosci., San Diego, 2001.11

石堂正美, 増尾好則, 小松康彦, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質の大槽内投与が幼弱ラットの自発運動量に及ぼす影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

増尾好則, 小松康彦, 石堂正美, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質がラット中枢神経系に及ぼす影響, 産業技術総合研究所, つくば, 2002.3

石堂正美, 増尾好則, 岡 修一, 森田昌敏: ビスフェノール A によるラット脳の発達障害, 第25回日本神経科学会, 東京, 2002.7

増尾好則, 石堂正美, 森田昌敏, 小松康彦: 多動障害モデルラットにおける脳内遺伝子発現, 第25回日本神経科学会, 東京, 2002.7

石堂正美, 増尾好則, 岡 修一, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質によるラット脳の発達障害, 第75回日本生化学会大会, 京都, 2002.10

Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S.: Gene expression profiling in the CNS of hyperkinetic child model rats, 32nd Annu. Meet. Soc. Neurosci., Orland, 2002.11

Ishido M., Masuo Y., Oka S., Kunimoto M., Morita M.: A new screening system for behavioral traits produced by endocrine disruptors, 32nd Annu. Meet. Soc. Neurosci., Orland, 2002.11

石堂正美, 増尾好則, 岡 修一, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質の発達期ラット脳への投与による多動性障害, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

増尾好則, 石堂正美, 森田昌敏, 岡 修一: 内分泌かく乱化学物質によるラット多動障害, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

増尾好則, 石堂正美, 森田昌敏, 小松康彦: 内分泌かく乱化学物質の大槽内投与がラット中枢神経系に及ぼす影響, 第79回日本生理学会大会, 広島, 2002.11

Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S.: Hyperkinesia induced by 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors, 80th Annu. Meet. Physiol. Soc. Jpn., Fukuoka, 2003.3

Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S.: Behavioral hyperactivity induced by endocrine disruptors, 26th Jpn. Neurosci. Soc., Nagoya, 2003.7

- Ishido M., Masuo Y., Kunimoto M., Oka S., Morita M.: Molecular mechanism of hyperactivity caused by bisphenol A in the rat, 26th Jpn. Neurosci. Soc., Nagoya, 2003.7
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Morita M.: Alterations by endocrine disruptors of gene expression of G protein-coupled receptors in the rat brain, 6th Int. Symp. VIP · PACAP & related peptides., Hakone, 2003.9
- Ishido M.: Gene expression profiling exerted by magnetic fields (MF) of 50 Hz at 1.2 μ T and 100 μ T in an MF-sensitive MCF-7 cell., WHO Workshop: 3rd Int. EMF Seminar in China, Guilin, 2003.10
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Morita M.: The molecular mechanism of hyperactivity caused by bisphenol A in the rat., 76th Annu. Meet. Jpn. Biochem. Soc., Yokohama, 2003.10
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S., Niki E.: Behavioral hyperactivity and gene expression in rats with neonatal 6-hydroxydopamine lesions, 33rd Annu. Meet. Soc. Neurosci., New Orleans, 2003.11
- Ishido M., Masuo Y., Kunimoto M., Oka S., Morita M.: DNA array analyses of endocrine disruptor-caused behavioral hyperactive rats, 33rd Annu. Meet. Soc. Neurosci., New Orleans, 2003.11
- 石堂正美：環境ホルモン・ビスフェノールAのラット脳・神経系への影響，第12回 海馬と高次脳機能学会，府中，2003.11
- 石堂正美，増尾好則，鈴木純子，岡 修一，森田昌敏：フタル酸ジシクロヘキシルによるラット多動性障害，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 石堂正美，増尾好則，岡 修一，森田昌敏：内分泌かく乱化学物質と脳の発達障害，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 増尾好則，石堂正美，森田昌敏，岡 修一：内分泌かく乱化学物質とドーパミン神経系疾患，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Morita M.: The molecular mechanism of hyperactive rats caused by bisphenol A., 26th Mol. Biol. Soc. Jpn., Kobe, 2004.1
- 石堂正美：磁界感受性とメラトニン，電磁波と生体への影響，京都，2004.1
- 石堂正美：多動症モデル実験と内分泌かく乱物質の評価，第13回日本内分泌かく乱化学物質学会講演会，東京，2004.6
- 増尾好則，石堂正美，森田昌敏，岡 修一：内分泌かく乱化学物質による神経の発達異常と退行性変性，第81回日本生理学会大会，札幌，2004.6
- Ishido M.: Endocrine disruptors cause neurodevelopmental disorder, leading to hyperactivity in the rat., 27th Annu. Meet. Jpn. Neurosci. Soc., Osaka, 2004.9
- 長嶋和郎，石堂正美，澤 洋史，森田昌敏，二木鋭雄，増尾好則：先天的に多動性障害を有する Wig ラットの解析，第27回日本神経科学会，大阪，2004.9
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S., Niki E.: Analysis of rat models of hyperkinetic disorder., 34th Annu. Meet. Soc. Neurosci., San Diego, 2004.11
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Niki E., Morita M.: An environmental chemical reproduces the features seen in postencephalic lethargica of von Economo syndrome., 34th Annu. Meet. Soc. Neurosci., San Diego, 2004.11
- Masuo Y., Ishido M., Morita M., Oka S., Niki E.: Animal models for hyperkinetic disorders with environmental chemicals, 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12
- 石堂正美，永田恵美子，森田昌敏：内分泌かく乱化学物質の神経突起伸展への影響，日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会，2004.12
- 石堂正美，増尾好則，岡 修一，二木鋭雄，森田昌敏：フタル酸ジ-n-プロピルによるラット多動性障害，日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会，2004.12
- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Niki E., Morita M.: Bisphenol A reproduces the features seen in postencephalic lethargica of von Economo., 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12
-

- Ishido M., Masuo Y., Oka S., Niki E., Morita M.: Bisphenol A reproduces the features seen in postencephalic lethargica of von Economo, 77th Annu. Meet. Jpn. Biochem. Soc., Yokohama, 2005.3
- Masuo Y., Ishido M., Sawa H., Morita M., Nagashima K., Oka S., Niki, E.: Gene expression profile in rat models of attention-deficit hyperactive disorder., World DNA and Genome Day, Dalian(China), 2005.4
- Ishido M.: DNA array technology in environmental factors-health interactions analyses., World DNA and Genome Day, Dalian(China), 2005.4
- Ishido M., Masuo, Y., Oka S., Niki E., Morita M.: Aggregation of mesencephalic alpha-synuclein in bisphenol A-induced hyperactive rats., 28th Annu. Meet. Jpn. Neurosci. Soc., Yokohama, 2005.7
- 石堂正美：電磁界による生体反応の修飾，第14回日本臨床環境医学会総会，福岡，2005.7
- 石堂正美，永田恵美子，森田昌敏：*p*-ニトロトルエンによる神経突起伸展の分子機構，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9
- 石堂正美，森田昌敏：内分泌かく乱化学物質のラット神経系発生・発達に及ぼす影響，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9
- Ishido M., Suzuki, J.S.: A role of annexin I during TNF-alpha-mediated apoptosis in porcine kidney LLC-PK1 cells, 78th Annu. Meet. Jpn. Biochem. Soc., Kobe, 2005.10
- 石堂正美，森田昌敏：ラット多動性障害をもたらす内分泌かく乱化学物質の神経幹細胞への影響，第78回日本生化学会，神戸，2005.10
- Ishido M., Morita M.: Effects of environmental chemicals on fetal rat neural stem cells., 35th Annu. Meet. Soc. Neurosci., Washington DC, 2005.11
- 長谷川淳，井関直政，鹿島勇治，松田宗明，河野公栄，脇本忠明：東京産カワウ雛における血中 PCBs，DDE 濃度及びリンパ球幼若化能，第13回環境化学討論会，静岡，2004.7
- 高橋倫子，羽山伸一，井関直政，梶ヶ谷博：人工孵化させた東京湾由来のカワウ (*Phalacrocorax carobo*) ヒナにおける甲状腺の病理組織学的研究，第10回野生動物医学会大会，東京，2004.9
- 井関直政，清水 明，梶ヶ谷博，羽山伸一，森田昌敏：画像解析によるカワウ甲状腺の定量評価，日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会，名古屋，2004.12
- 井関直政：カワウにおける環境ホルモン問題，第12回講演会—鳥と環境ホルモン，日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会，東京，2004.12
- 井関直政，高橋慎司，清水 明：野生鳥類における環境ホルモン問題，独立行政法人国立環境研究所公開シンポジウム，東京，2005.6
- 井上健一郎，高野裕久，柳澤利枝，市瀬孝道，定金香里，森田昌敏，内山和彦，吉川敏一：エンドトキシンによる急性肺傷害に対する15d-PGJ2の効果，第17回日本 Shock 学会総会，盛岡，2002.5
- 井上健一郎，高野裕久，柳澤利枝，市瀬孝道，定金香里，吉川敏一：エンドトキシン (LPS)による肺内サイトカイン，ケモカイン産生に及ぼすディーゼル排気微粒子 (DEP)の影響，第14回日本アレルギー学会春期臨床大会，幕張，2002.11
- 井上健一郎，高野裕久，柳澤利枝，桜井美穂，日吉孝子，市瀬孝道，定金香里，吉川敏一：エンドトキシン (LPS)による肺傷害にディーゼル排気微粒子 (DEP)の構成成分が及ぼす影響—第2報，第53回日本アレルギー学会総会，岐阜，2003.10
- 井上健一郎，高野裕久，柳澤利枝，桜井美穂，市瀬孝道，定金香里，吉川敏一：細菌毒素 (LPS)による肺内サイトカイン・ケモカイン産生にディーゼル排気微粒子 (DEP)の構成成分が及ぼす影響，第44回日本呼吸器学会，東京，2004.3
- 井上健一郎，高野裕久，柳澤利枝，桜井美穂，市瀬孝道，定金香里，吉川敏一：ディーゼル排気微粒子 (DEP)は細菌毒素による急性肺傷害を増悪する，第44回日本呼吸器学会，東京，2004.3
-

- 井上健一郎, 高野裕久, 柳澤利枝, 桜井美穂, 藤田洋司, 志賀 彰, 吉川俊彰, 吉川敏一: ディーゼル排気微粒子誘発肺傷害に対する合成抗酸化剤の予防効果, 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会, 前橋, 2004.5
- 定松美幸, 今井秀樹, 加藤進昌: 有機スズ投与ラット海馬における神経細胞死と細胞新生に及ぼすグルココルチコイドの影響について, 第24回日本神経科学大会, 京都, 2001.9
- 今井秀樹, 西村 敏, 定松美幸, 劉 影, 兜 真徳, 加藤進昌: トリメチル錫投与ラットの海馬の神経細胞死およびアストロサイト活性化における II 型グルココルチコイド受容体の役割, 第24回日本神経科学大会, 京都, 2001.9
- 定松美幸, 今井秀樹, 堤 俊輔, 加藤進昌: 有機スズ投与による海馬障害, 行動障害におけるグルココルチコイドの関与, 第11回日本神経精神薬理学会年会, 広島, 2001.10
- Sadamatsu M., Imai H., Tsunashima K., Kabuto M., Kato N.: Apoptosis and neurogenesis in the hippocampus of trimethyltin-treated rats, Soc. Neurosci. 31th Annu. Meet., San Diego, 2001.11
- 吉永 淳, 今井秀樹, 関 好恵, 松村 徹: 保存臍帯血を用いた出生前環境ホルモン曝露評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12
- 川口真以子, 森田昌敏, 今井秀樹, 松橋利也, 美津島大, 貴邑富久子: 胎生期および授乳期に Bisphenol A を曝露ラットの血清甲状腺ホルモン濃度, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12
- Imai H., Nishimura T., Sadamatsu M., Liu Y., Kabuto M., Kawaguchi M., Kato N.: Type II glucocorticoid receptors are involved in neuronal death and astrocyte activation induced by trimethyltin in the rat hippocampus, 14th Biennial Meet., Int. Soc. Develop. Neurosci., Sydney, 2002.2
- Kawaguchi M., Imai H., Saida E., Watanabe G., Taya K., Koda T., Tohei A., Morita M.: Effects of butyl benzyl phthalate on thyroid functions in adult male rats, 5th Int. Congr. Neuroendocrinol., Bristol, 2002.8
- Xu X., Liu Y., Imai H., Sadamatsu M., Kato N., Kawato S., Tsutsumi O.: The effects of intrauterine and lactational exposure to bisphenol A (BPA) on locomotor activity and spatial learning of rats, 32th Annu. Meet. Soc. Neurosci., Orland, 2002.11
- Sadamatsu M., Imai H., Xu X., Liu Y., Tsunashima K., Seki T., Kato N.: Apoptosis and neurogenesis in hippocampal injury induced by trimethyltin, 32th Annu. Meet. Soc. Neurosci., Orland, 2002.11
- 荒川千夏子, 田久保恩, 吉永 淳, 田中美加, 渡辺知保, 今井秀樹, 白石寛明: 尿分析によるビスフェノール A 摂取量調査, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6
- 許 曉彬, 劉 影, 今井秀樹, 定松美幸, 牛島廣治, 加藤進昌: ラット胎生期及び授乳期におけるビスフェノール A 曝露の行動及び空間学習への影響について, 第30回日本神経内分泌学会, 横浜, 2003.9
- 綱島浩一, 定松美幸, 今井秀樹, 仲神龍一, 神出誠一郎, 喜多康浩, 森田正彦, 西村伸太郎, 劉 影, 許 曉彬, 加藤進昌: トリメチル錫(TMT)投与ラットにおける FK506の神経細胞死の抑制効果, 第33回日本神経精神薬理学会年会, 奈良, 2003.10
- 許 曉彬, 劉 影, 加藤進昌, 今井秀樹, 定松美幸, 牛島廣治: ビスフェノール A に曝露した妊娠・授乳期ラットの出生仔の行動および空間学習におよぼす影響とその機序について, 第12回海馬と高次脳機能学会, 府中, 2003.11
- 藤巻可弓, 芹澤滋子, 荒川千夏子, 今井秀樹, 吉永 淳, 白石寛明, 渡辺知保, 水本賀文: 日本人妊婦におけるビスフェノール A 摂取量調査, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 今井秀樹, 川口真以子, 山本裕史, 森田昌敏: Pentachlorophenol(PCP)を慢性曝露された成熟ラットの血漿・肝臓中 PCP 濃度および血漿中 AST・ALT 活性について, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 許 曉彬, 劉 影, 今井秀樹, 定松美幸, 堤 俊輔, 赤池昌司, 牛島廣治, 加藤進昌: 胎児期及び哺乳期における仔ラットへのビスフェノール A 曝露の影響—機序について—, 第34回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2004.7
- 仲神龍一, 今井秀樹, 神出誠一郎, 喜多康浩, 森田正彦, 西村伸太郎, 綱島浩一, 加藤進昌: トリメチル錫(TMT)投与ラットにおける FK506の神経細胞死の抑制効果, 第34回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2004.7
- Koda T., Imai H., Morita M.: Effect of all-*trans* retinoic acid on bisphenol A-induced uterotrophic activity in rat., 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12

- 今井秀樹：環境ホルモンの次世代への影響ー特に脳神経系に注目してー，第8回生殖・発生毒性学東京セミナー，東京，2005.2
- Koda T, Imai H, Morita M: Effect of all-*trans* retinoic acid on BPA-induced uterotrophic activity in rat, 12th Int. Congr. Endocrinol., Lisbon, 2005.3
- Koda T., Imai H., Morita M.: Effect of all-*trans* retinoic acid on bisphenol A-induced uterotrophic activity in rat (II), 8th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res, Tokyo, 2005.9
- Koda T, Imai H., Morita M.: Vitami A prevents the uterotrophic activity of bisphenol A in rat, 7th European Congress of Endocrinology Goteborg, 2005.9
- 今泉圭隆，鈴木規之，白石寛明：不検出値を含むモニタリングデータの解析手法の検討ーノニルフェノールの実態調査への適用ー，第14回環境化学討論会，大阪，2005.6
- 梅津豊司：植物の香りの中樞作用，日本農芸化学会中四国支部若手研究者交流シンポジウム，山口，2001.5
- 梅津豊司：植物精油の中樞作用，第2回アロマ・サイエンス・フォーラム2001，東京，2001.9
- 梅津豊司：植物精油の行動薬理学的研究（7）：ペパーミント・オイルの有効成分の反復投与がマウスの移所運動活性に及ぼす影響，2001年国際神経精神薬理学会（CINP）広島会議，広島，2001.10
- 梅津豊司，森田昌敏：内分泌かく乱化学物質の脳・神経系に及ぼす影響に関する研究（1）：胎児期及び幼若期の甲状腺ホルモン不足がマウスの行動に及ぼす影響，日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会，つくば，2001.12
- Umez T.: Behavioral pharmacology of plant-derived substances (8): Effects of plant-derived essential oils on the discrete shuttle type avoidance response in mice, 75th Annu. Meet. Jpn. J. Pharmacol., Kumamoto, 2002.3
- 梅津豊司，伊藤裕康，永野公代，森田昌敏：植物由来物質の行動薬理学的研究(9)：抗コンフリクト作用を有するラベンダーオイル有効成分の同定，第32回日本神経精神薬理学会年会，前橋，2002.10
- 梅津豊司，喜多大三，原 千高，中嶋敏勝，森田昌敏：内分泌かく乱化学物質の脳・神経系に及ぼす影響に関する研究(2)：周産期の甲状腺ホルモン不足により生じる雄マウス移所運動活性の亢進とドーパミン神経系機能との関連，日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会，広島，2002.11
- 小宇田智子，梅津豊司，諸星佳織，森田昌敏：エストロゲン様活性の評価指標としてのラット回転かご走行活性，日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会，広島，2002.11
- Umez T., Sato C., Yamada M., Sakaniwa M., Morita M.: Behavioral pharmacology of plant-derived substances (10): Behavioral effects of 2-phenethyl alcohol and citroneoll in mice ; Comparison with diazepam, 76th Annu. Meet. Fukuoka, 91, 2003.3
- 梅津豊司，森田昌敏：植物由来成分の行動薬理学的研究(11)；ペパーミント・オイル成分メントンの移所運動活性増加作用へのドーパミンの関与，第33回日本神経精神薬理学会年会，奈良，2003.10
- 小宇田智子，梅津豊司，鎌田 亮，諸星佳織，森田昌敏：子宮肥大試験プロトコルによる化学物質のエストロゲン様作用の検討（1），日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 小宇田智子，梅津豊司，鎌田 亮，諸星佳織，森田昌敏：OECD 子宮肥大試験プロトコルによる化学物質のエストロゲン様作用の検討（1），日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 小宇田智子，梅津豊司，諸星佳織，森田昌敏：エストロゲン様活性の評価指標としてのラット回転かご走行活性（2），内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 梅津豊司，森田昌敏：植物由来物質の行動薬理学的研究（12）；メントールとドーパミン関連薬物の反復投与がマウスの移所運動活性の及ぼす作用，大阪，2004.3
- Umez T., Nagano K., Ito H., Kosakai K., Sakaniwa M.: Behavioral pharmacology of plant-derived substances (13): Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituent, 24th CINP Congr. 2004, Paris, 2004.6
-

- 青島 均, 葛城将文, 梅津豊司: イオンチャネル型ガンマアミン酪酸受容体を活性化する芳香物質のマウス行動への影響, *Neuro* 2004 第27回日本神経科学大会/第47回日本神経化学会合同大会, 大阪, 2004.9
- 梅津豊司: 植物の香りの中枢作用, 日本農芸化学会中四国支部若手研究者交流シンポジウム, 山口, 2005.5
- 梅津豊司, 森田昌敏: 内分泌かく乱化学物質の脳・神経系に及ぼす影響に関する研究(3) 周産期の甲状腺ホルモン不足が成長後のマウスの各行動に及ぼす影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 鎌田亮, Kay W., 柴田康行, Edmonds J.S., 森田昌敏: 有機塩素系農薬を多量散布した熱帯北西オーストラリアの孤立した耕作地域における野生生物(魚類およびクロコダイル)中の DDT 代謝物および toxaphene 残留, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.12
- Miyabara Y., Takeuchi Y., Nishimura N., Yokoi C., Ohsako S., Sone H., Yonemoto J., Tohyama C.: Effects of aryl hydrocarbon receptor gene on disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin through pregnancy and lactation in mice, 4th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Tsukuba, 2001.12
- Masuo Y., Oka S., Morita M., Oka S., Ishido M.: Physiological roles of PACAP in the central nervous system and endocrine disruptors, 6th Int. Symp. VIP・PACAP and related peptides, Hakone, 2003.9
- 兜 真徳, 今井秀樹, 米元純三, 曾根秀子, 松脇隆博, 小林康男, 白杵靖晃, 平井哲也: Ah イムノアッセイを用いた母乳中ダイオキシン測定を試み, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12
- 鎌田 亮, 高橋慎司, 森田昌敏: ニワトリ胚発生期における性決定関連遺伝子およびステロイド合成酵素遺伝子の発現と孵化前 DES 暴露による影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 鎌田 亮, 小宇田智子, 諸星佳織, 梅津豊司, 森田昌敏: 卵巣摘出ラット子宮肥大試験法を用いた子宮内遺伝子発現の解析, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 鎌田 亮: 有機リン系農薬による遅発性神経障害, 日本内分泌かく乱化学物質学会第12回講演会—鳥と環境ホルモナー, 東京, 2004.2
- 鎌田 亮, 白石不二雄, 高橋慎司, 清水 明, 森田昌敏: ウズラ受精卵曝露による内分泌かく乱化学物質リスク評価法の構築, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12
- 鎌田 亮, 小宇田智子, 諸星佳織, 梅津豊司, 森田昌敏: 卵巣摘出ラット子宮肥大試験法を用いた子宮内遺伝子発現の解析(続報), 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12
- 鎌田 亮, 高橋慎司, 清水 明, 白石不二雄: 経卵曝露による鳥類の次世代繁殖毒性試験法の開発, 日本内分泌かく乱化学物質学会 第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 川口真以子, 諸星佳織, 齋田栄里奈, 藤平篤志, 渡辺 元, 田谷一善, 氷見敏行, 森田昌敏, 今井秀樹: 内分泌かく乱化学物質 Pentachlorophenol を胎生期から授乳期に慢性曝露された仔ラットの甲状腺機能およびストレス応答, 日本神経内分泌学会第32回学術集会, 名護, 2005.7
- 児玉圭太, 堀口敏宏, 久米 元, 後藤晃宏, 永山聡司, 清水詢道, 白石寛明, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾産シャコの生殖周期, 幼生および着底個体の出現状況, 平成17年度日本水産学会大会, 東京, 2005.3
- 児玉圭太, 堀口敏宏, 久米 元, 永山聡司, 清水詢道, 白石寛明, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾産シャコ資源減少要因の解明:(1)生活史初期に対する貧酸素水塊の影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 久米 元, 永山聡司, 児玉圭太, 白石寛明, 森田昌敏, 堀口敏宏: 東京湾におけるマコガレイ資源の減少要因の究明:(4)初期生活史の解明, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 児玉圭太, 白石寛明, 森田昌敏, 堀口敏宏: リポフスチン密度を年齢形質とした甲殻類の年齢推定法の検討: 東京湾産シャコにおけるリポフスチン密度の季節変化, 2005年度水産海洋学会研究発表大会, 広島, 2005.12
- 児玉圭太, 堀口敏宏, 久米 元, 永山聡司, 清水詢道, 白石寛明, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾産シャコの初期生活史に対する貧酸素水塊の影響, 2005年度水産海洋学会研究発表大会, 広島, 2005.12
- 児玉圭太, 清水詢道, 山川 卓, 青木一郎: 東京湾産シャコにおける資源量変化にともなう再生産パターンの変化, 平成18年度日本水産学会大会, 高知, 2006.3

児玉圭太, 久米 元, 白石寛明, 森田昌敏, 堀口敏宏: 東京湾産シャコにおける体長と加工後肉長の関係および加工後の歩留まりの季節変化, 平成18年度日本水産学会大会, 高知, 2006.3

Takahashi S., Shimizu A., Shimizu S., Koyama T., Kobayashi T.: Effect of benzo-a-pyrene on avian species (Japanese quail) host defence functions, Am. Animal Laboratory Sci. 52nd National Meet., Baltimore, 2001.10

小林 淳, 梶原秀夫, 高橋敬雄: 水田土壌における残留性有機汚染物質の経年変化について (2) -PCB について-, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

小林 淳, 梶原秀夫, 高橋敬雄: 水田土壌における残留性有機汚染物質の経年変化について (1) -POPs 全体について-, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

Kobayashi J., Kajihara H., Takahashi Y.: Temporal trend and mass balance of POPs in paddy fields in Japan., 25th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2005), Toronto, 2005.8

益永茂樹, 小倉 勇, 中西準子, 姚 元, 桜井健郎: ダイオキシン類のコンジェナー情報に基づいた汚染源解析手法, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

桜井健郎, 橋本俊次, 鈴木規之: ダイオキシン類調査データの統計的特徴, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

亀田 洋, 太田壮一, 先山孝則, 桜井健郎, 鈴木規之, 中野 武, 橋本俊次, 松枝隆彦, 松田宗明, 渡辺 功, 興嶺清志, 根津豊彦: ダイオキシン類特異データ検索システムについて, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

Sakurai T., Tanabe K., Shibata Y., Nakasugi O., Morita M., Seki Y., Matsumura T.: Use of archived duplicate-diet samples to measure past dietary exposure to dioxins in Japan, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

Masunaga S., Yao Y., Ogura I., Sakurai T., Nakanishi J.: Quantitative estimation of dioxin sources on the basis of congener-specific information, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

Kameda H., Ohta S., Sakiyama T., Sakurai T., Suzuki N., Nakano T., Matsueda T., Hashimoto S., Matsuda M., Watanabe I., Okimine K., Nezu T.: Detecting system of unusual data for dioxins, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

Suzuki N., Kibe K., Sakurai T., Nakasugi O., Morita M.: Multimedia modeling integrating the river catchments and gridded air by fugacity formulation, SETAC 22nd Annu. Meet., Baltimore, 2001.11

桜井健郎, 鈴木規之: ダイオキシン類調査データの統計的特徴 (濃度分布について 2), 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

Suzuki N., Murasawa-Kibe K., Sakurai T., Matsushashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Spatially resolved multimedia environmental fate model (G-CIEMS) on GIS-based risk assessment system - Case study results, SETAC Eur. 13rd Annu. Meet., Hamburg, Germany, 2003.4

Kitamura K., Sakurai T., Choi J.W., Suzuki N., Morita M.: Relationship between dioxin concentration and particle size for suspended sediment, 24th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2004), Berlin, 2004.9

北村公義, 桜井健郎, 崔 宰源, 鈴木規之, 森田昌敏: 懸濁底質におけるダイオキシン類濃度と粒径の関連性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

北村公義, 桜井健郎, 崔 宰源, 鈴木規之, 森田昌敏: 底生生物と底生環境中のダイオキシン類濃度の関連性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

Kitamura K., Sakurai T., Choi J.W., Suzuki N., Morita M.: Relationship between concentrations of the 29 highly toxic dioxins in benthos and in aquatic sediment, 25th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2005), Toronto, 2005.8

磯部友彦, 白石寛明, 白石不二雄, 森田昌敏: エストラジオール関連物質の環境中での分解に関わる要因について, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

Kume G., Nagayama S., Kodama K., Shiraishi H., Morita M., Horiguchi T.: Hatching dates, distribution and feeding ecology of juvenile marbled sole *Pleuronectes yokohamae* from Tokyo Bay, Jpn., 7th Indo-Pacific Fish Conference Abstract Book, Taipei, 2005.5

金 再釜, 小松英司, 白石寛明, 中杉修身, 鈴木規之: PRTR データを利用した簡易モデルによる河川水中のノニルフェノール濃度の推定, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

白石不二雄, 白石寛明, 西川淳一, 佐野友晴, 彼谷邦光, 西原 力, 森田昌敏: 酵母アッセイシステムを用いたスチレン;ダイマー及びトリマーのエストロゲン活性, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

永洞真一郎, 阿賀裕英, 芥川智子, 沼辺明博, 村田清康, 坂田康一, 白石不二雄: 固相抽出-酵母 Two-Hybrid 法による環境試料中のエストロゲン活性物質アッセイにおけるフミン物質の影響, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

柳 英碩, 石橋弘志, 武政剛弘, 野村雄二, 白石不二雄, 西原 力, 西島治香, 古賀 実, 篠原亮太, 有菌幸司: 歯科材料基材のエストロゲン活性及び遺伝毒性評価と代謝活性化, フォーラム2001:衛生薬学・環境トキシコロジー, 石川, 2001.10

宮原真紀, 柳 英碩, 西島治香, 犬童真紀子, 石橋弘志, 白石不二雄, 西原 力, 有菌幸司, 井口泰泉, Jr. Guillet L.J.: 酵母 Two-Hybrid 法による各種実験動物用飼料中のエストロゲン様物質評価, フォーラム2001; 衛生薬学・環境トキシコロジー, 石川, 2001.10

You Y.S., Ishibashi H., Takemasa T., Nomura Y., Shiraishi F., Nishihara T., Nishijima H., Koga M., Shinohara R., Arizono K.: Estrogenic activity, genotoxicity and metabolic activation of monomers and polymerization initiator on dental resin *in vitro*, SETAC Asia-Pac. Symp. 2001, Kanazawa, 2001.11

中嶋智子, 白石不二雄, 白石寛明, 太田真由美, 井上 壽: 遺伝子組み換え酵母法を用いた廃棄物埋立処分場からの外因性内分泌かく乱化学物質検出の試み, 日本水環境学会関西支部第3回研究発表会, 大阪, 2001.11

Miyahara M., You Y.S., Nishijima H., Inudo M., Ishibashi H., Shiraishi F., Nishihara T., Arizono K., Iguchi T., Guillet L.J.Jr.: The estrogenic activity on feeding diet evaluated with yeast two-hybrid assay *in vitro*, Environ. Toxicol. Chem. Risk Assess. Asia/Pac., Kanazawa, 2001.11

Kouda O.T., Shiraishi F., Edmonds J.S., Oshima Y., Nakajima N., Morita M.: Synthesis and estrogenic activity of bisphenol A mono- and di-beta-D-glucopyranosides, 4th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disruptors Res., Tsukuba, 2001.12

西川淳一, 白石不二雄, 深澤 均, 渡邊雅之, 小宇田智子, 寺尾良保, 白石寛明, 森田昌敏: Bisphenol A の塩素付加によるエストロゲン活性の増強, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

犬童真紀子, 宮原真紀, 柳 英碩, 石橋弘志, 西島治香, 白石不二雄, 西原 力, Jr. Guillet L.J., 川越信秀, 宮川秀則, 中村優子, 井口泰泉, 有菌幸司: 飼料中に含まれる植物エストロゲンの分析及びエストロゲン活性評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

中嶋智子, 白石不二雄, 白石寛明, 太田真由美, 井上 壽: 酵母 Two-hybrid assay system を用いた事業所排水からの外因性内分泌かく乱化学物質検出の試み, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

能町真実, 白石不二雄, 奥村為男, 西川淳一, 白石寛明, Edmonds J.S., 森田昌敏: 水酸化 PCB 類の性状とエストロゲン及び甲状腺ホルモン活性について, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002. 1

渡邊雅之, 深澤 均, 平賀由利子, 白石不二雄, 白石寛明, 寺尾良保: 塩素置換アルキルフェノール類のエストロゲン活性, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

高木敬彦, 中島大介, 白石不二雄, 江副優香, 西村和之, 深井文雄, 小野寺祐夫, 後藤純雄: 発光細菌 *umu* を用いる変異原性試験法の高感度化における留意点, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

白石不二雄, 丸尾直子, 白石寛明, 磯部友彦, 西川淳一, 西原 力, 森田昌敏: 水環境試料の *in vitro* エストロゲン試験法のための前処理手法について-酵母アッセイ法及びエストロゲン ELISA 測定法での比較-, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

西川智浩, 白石不二雄, 白石寛明, 森田昌敏, 西川淳一, 東藤 孝: ヒト及びメダカの各種エストロゲン受容体組み換え酵母による内分泌かく乱物質の感受性比較, 第8回バイオアッセイ研究会; 日本環境毒性学会合同研究発表会, 府中, 2002.10

高橋 悟, 池田享司, 白石不二雄: 酵母 Two-Hybrid アッセイ法を用いた事業所排水のエストロゲン活性, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

芹沢滋子, 藤本 茂, 白石不二雄, 白石寛明, 森田昌敏: イオントラップ質量分析計を用いる BPA 及び NP の高感度測定法の開発と ELISA 法との比較, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

栗原 龍, 白石不二雄, 田中憲穂, 橋本伸哉: Hydroxy-PAHs (アントラセン誘導体) のエストロゲン活性及び環境中での存在量, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

井上純子, 滝上英孝, 白石不二雄, 深澤 均, 森田昌敏: アフリカツメガエル変態アッセイ (XEMA) を用いた tetrachlorobisphenol A の甲状腺ホルモン活性試験, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

西川智浩, 白石不二雄, 東藤 孝, 西川淳一, 白石寛明, 森田昌敏: アルキルフェノール類のメダカ及びヒトエストロゲン受容体に対する活性の比較, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

諸星佳織, 山本裕史, 小宇田智子, 白石不二雄, 森田昌敏: 紫外線吸収剤に含まれる成分の *in vitro* アッセイ系によるエストロゲン活性の評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

寺崎正紀, 諸星香織, 白石不二雄, Edmons J.S., 森田昌敏: 工業用ビスフェノール A に含まれる不純物質の同定, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

中嶋智子, 太田真由美, 小松正幹, 白石不二雄, 白石寛明: 遺伝子組み換え酵母法を用いた廃棄物埋立処分場からの外因性内分泌かく乱化学物質検出の試み, 日本水環境学会年会, 熊本, 2003.3

高橋 悟, 池田享司, 金 一和, 白石不二雄: 酵母 Two-Hybrid アッセイ法による中国; 瀋陽市と岩手県内河川の比較, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

白石不二雄, 白石寛明, 西川智浩, 西川淳一, 丸尾直子, 森田昌敏: メダカのエストロゲン受容体遺伝子導入酵母を用いるエストロゲンアッセイ法の水環境試料への適用, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

深澤 均, 渡邊雅之, 白石不二雄, 白石寛明, 寺尾吉保: ビスフェノール A のハロゲン置換によるエストロゲン活性強度の変化, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

大谷仁己, 嶋田好孝, 白石不二雄, 小澤邦寿: ビスフェノール A の生分解過程におけるエストロゲン様活性の変化, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

古田有希, 丸尾直子, 白石不二雄, 高木博夫, 磯部友彦, 白石寛明: 環境水中エストラジオール類測定用全自動 EIA 法の開発, 免疫化学測定法研究会第8回学術集会, 東京, 2003.6

丸尾直子, 白石不二雄, 高木博夫, 磯部友彦, 白石寛明: 環境水中エストラジオール類の全自動高速酵素免疫測定法の開発, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

白石不二雄, 丸尾直子, 古田有希, 西川智浩, 磯部友彦, 能町真実, 後藤晃宏, 堀口敏宏, 白石寛明, 森田昌敏: 酵母アッセイ及び EIA 法による東京湾海水中のエストロゲンの挙動に関する研究, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

栗原 龍, 白石不二雄, 田中憲穂, 橋本伸哉: エストロゲン活性をもつアントラセン誘導体の日本沿岸域における分布, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

上田泰寛, 渡辺絵美, 栗原 龍, 白石不二雄, 藤井一則, 門上希和夫, 橋本伸哉: バイオアッセイと化学分析による底質の雌性ホルモン様活性評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

寺崎正紀, 牧野正和, 白石不二雄, Edmonds J.S., 森田昌敏: 工業用ビスフェノール A に含まれる不純物の同定; エストロゲン活性に対する考察, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

諸星佳織, 山本裕史, 白石不二雄, 森田昌敏: プラスチック添加物として使用される防菌防カビ剤の ELISA 法及び, 組み換え酵母試験法によるエストロゲン活性評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

白石不二雄：酵母 two-hybrid assay による環境ホルモンの評価，平成15年度つくば新技術講座 10.化学物質の安全性評価のための新たな技術，つくば，2004.2

蔵田高大，肥田嘉文，國松孝男，大崎省次郎，小川雅広，白石不二雄，白石寛明：浄化施設の放流水が流入する休耕田内のエストロゲン活性変動とニゴロブナへの影響，日本陸水学会近畿支部会第15回研究発表会，大阪，2004.3

村上隆一，小口文子，笹井春雄，白石不二雄，佐野貴昭，中條忠明，八町博明：バイオアッセイによる下水処理場の内分泌かく乱物質の挙動，第38回日本水環境学会年会，札幌，2004.3

大谷仁己，嶋田好孝，小澤邦寿，白石不二雄，丸尾直子：河川水におけるエストロゲン様活性の変動状況，第38回日本水環境学会年会，札幌，2004.3

中嶋智子，白石不二雄，太田真由美，芳倉太郎，小松正幹，白石寛明：産業廃棄物処分場水からのエストロゲン活性の検出—酵母ツーハイブリッド法，YES 法，ヒト乳がん細胞培養法を用いて，第38回日本水環境学会年会，札幌，2004.3

大谷仁己，嶋田好孝，白石不二雄，小澤邦寿：フタル酸モノエステルの河川水中濃度とエストロゲンアンタゴニスト活性，第13回環境化学討論会，静岡，2004.7

白石不二雄，Edmonds J.S.，奥村為男，滝上英孝，西川淳一，白石寛明，森田昌敏：ヒト甲状腺ホルモン受容体遺伝子導入酵母アッセイ法を用いた水酸化 PCB 類(91物質)の甲状腺ホルモン活性について，第13回環境化学討論会，静岡，2004.7

寺崎正紀，牧野正和，白石不二雄，Edmonds J.S.，森田昌敏：工業用ビスフェノール A に含まれる不純物のエストロゲン活性，第13回環境化学討論会，静岡，2004.7

Shiraishi F., Isobe T., Kim D.M., Nishikawa T., Maruo N., Furuta Y., Shiraishi H., Morita M.: Evaluation of estrogenic activity of river water discharged into Tokyo Bay using yeast two-hybrid assays incorporating human ER α or medaka ER α and using enzyme immunoassay, Chin. Jpn. Jt. Symp. Environ. Chem., Beijing, 2004.10

Kunihara R., Ueda Y., Shiraishi F., Tanaka N., Hashimoto S.: Evaluation of the estrogenic activity of seawater from the coastal area of Suruga Bay, Japan, , 4th SETAC World Congress and 25th Annu. Meet. North Am., Portland (U.S.A.), 2004.11

Hida Y., Kurata T., Kunimatsu T., Osaki S., Ogawa M., Shiraishi F., Shiraishi H.: Change of estrogenic activities in the non-cropping paddy field receiving a rural sewage effluent, 4th SETAC World Congress and 25th Annu. Meet. North Am., Portland, 2004.11

白石不二雄，奥村為男，滝上英孝，西川淳一，白石寛明，Edmonds J.S.，森田昌敏：水酸化 PCB 類の酵母 two-hybrid アッセイによるレチノイド X 受容体(RXR)agonist 活性，日本内分泌かく乱化学物質学会 第7回研究発表会，名古屋，2004.12

小松英司，白石不二雄，白石寛明：ニューラル・ネットワークを用いる構造活性相関による OH-PCB の内分泌かく乱作用の評価手法，日本内分泌かく乱化学物質学会 第7回研究発表会，名古屋，2004.12

Terasaki M., Shiraishi F., Nishikawa T., Edmonds J.S., Morita M., Makino M.: Estrogenic activity of impurities in industrial grade bisphenol A, , 7th Annu.Meet.Jpn.Soc.Endocr.Disrupters Res., Nagoya, 2004.12

西川智浩，白石不二雄，白石寛明，西川淳一，森田昌敏：試験魚(メダカ，ゼブラフィッシュ，ファットヘッドミノー)エストロゲン受容体遺伝子導入酵母を用いたアルキルフェノール類のエストロゲンアゴニスト活性の比較，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2004.12

能町真実，白石不二雄，西川智浩，奥村為男，滝上英孝，西川淳一，白石寛明，Edmonds J.S.，森田昌敏：ヒト及びメダカ ER 遺伝子導入酵母アッセイを用いた水酸化 PCB 類(91物質)のエストロゲン活性について，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2004.12

諸星佳織，山本裕史，小宇田智子，白石不二雄，森田昌敏：プラスチック添加剤として使用される防菌防カビ剤の ER-ELISA とヒトおよびメダカ ER 遺伝子導入酵母アッセイによるエストロゲン活性評価，日本内分泌かく乱化学物質学会 第7回研究発表会，名古屋，2004.12

山本裕史, 諸星佳織, 白石不二雄, 森田昌敏: エストロゲン様物質の生体移行性と簡便な *in vitro* 相対リスク評価ーヒトと魚類の比較, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2004.12

永洞真一郎, 丸尾直子, 白石不二雄, 白石寛明: 都市内河川のエストロゲン活性とその起源, 第39回日本水環境学会年会, 千葉, 2005.3

白石不二雄, 磯部友彦, 丸尾直子, 堀口敏宏, 白石寛明, 森田昌敏: 東京湾流入河川及び東京湾におけるエストロゲン活性について, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

深澤 均, 渡邊雅之, 白石不二雄, 白石寛明, 寺尾良保: 静岡県内のある生活排水路における水質・底質のエストロゲン活性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

大谷仁己, 嶋田好孝, 白石不二雄, 小澤邦寿: 河川水エストロゲン活性の分画測ステロイド系性ホルモンの塩素処理による生成物とそれらのエストロゲン活性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

中村英之, 塩澤竜志, 寺尾良保, 白石不二雄, 深澤 均: ステロイド系性ホルモンの塩素処理による生成物とそれらのエストロゲン活性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

磯部友彦, 白石不二雄, 丸尾直子, 白石寛明: 夾雑物の多い水試料中のエストロゲン測定における前処理の効果, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

風間 剛, 寺崎正紀, 白石不二雄, 牧野正和: 市販ビスフェノール A ジグリシジルエーテル (BADGE) に含まれる不純物の同定とエストロゲン活性に関する考察, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

白石不二雄, 奥村為男, 滝上英孝, 西川淳一, 白石寛明, Edmonds J.S., 米元純三: 酵母アッセイを用いた水酸化PCB 類 (91物質) の甲状腺ホルモン・アンタゴニスト活性について, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

滝上英孝, 鈴木 剛, 白石不二雄, 奥村為男, 酒井伸一, Brouwer Abraham: ヒト甲状腺ホルモン運搬蛋白質 (TTR) と水酸化PCB との親和性, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

深澤 均, 渡邊雅之, 白石不二雄, 磯部友彦, 小塩正朗, 鎌迫典久, 白石寛明: 田園地区を流れる小川の強エストロゲン因子の調査について Investigation of strong estrogenic factor in the brook on a rural area, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

栗原 龍, Rajendran Ramaswamy Babu, 田尾博明, 白石不二雄, 中田喜三郎, 堀口文男, 橋本伸哉: 東京湾におけるブチルスズ化合物の動態評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

伊藤朋子, 高橋 悟, 齋藤憲光, 金 一和, 白石不二雄: 酵母 Two-Hybrid アッセイ法を用いた大気試料中のエストロゲン活性, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

白石不二雄: 生態系の内分泌かく乱作用ーエストロゲン活性のモニタリングー, 日本動物学会第76回大会, つくば, 2005.10

鈴木規之, 岐部香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: PRTR データを用いた河川水質予測モデルの開発, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

鈴木規之, 村澤香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 中杉修身, 森田昌敏: 有害化学物質のグリッド・流域複合化モデルの開発, 環境科学会2001年会, 甲府, 2001.10

村澤香織, 鈴木規之, 桜井健郎, 松橋啓介, 中杉修身, 森田昌敏, 川原博満, 源敏速: 有害化学物質の河川水質予測モデルのための河川構造データベースの構築, 環境科学会2001年会, 甲府市, 2001.10

鈴木規之, 村澤香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 環境ホルモン等の曝露評価のためのグリッド・流域複合多媒体モデルの定式化, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

村澤香織, 鈴木規之, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 環境ホルモンによる水系単位の水質予測のための河川構造データベース, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

Suzuki N., Murasawa K., Sakurai T., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Multimedia environmental fate model integrating the river catchments and gridded air, SETAC 23rd Annu. Meet. North Am., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.1

村澤香織, 鈴木規之, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 河川構造データベースを用いた水系単位の河川水質予測手法の開発, 第36回日本水環境学会年会, 岡山市, 2002.3

Murasawa-Kibe K., Suzuki N., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Development of GIS-based simulation method for water quality of Japanese rivers, SETAC Eur. 12th Annu. Meet., Vienna, Austria, 2002.5

鈴木規之, 桜井健郎: 地理情報を用いたダイオキシン類の濃度等の推定, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

鈴木規之, 岐部香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 流域-グリッド複合多媒体モデルによる流域環境動態解析の試み, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

村澤香織, 鈴木規之, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 地理情報システム(GIS)連動型の化学物質の河川水中運命予測モデルの開発, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

土佐光司, 安田正志, 境本浩章, 杉田大輔, 細山真紀子, 吉川幸二, 鈴木規之: 石川県におけるダイオキシンの多媒体環境動態に関する研究, 第11回環境化学討論会, 2002.6

Suzuki N., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Integrated modeling/database system for risk assessment and management using PRTR, Presented at Joint Session of OECD Task Force on PRTR Release Estimation Technique and Task Force on Environmental Exposure Assessment, Ottawa(Canada), 2002.11

Suzuki N.: Geo-referenced river and multimedia environmental fate models on GIS-based "Virtual World" system, カナダトレント大学環境モデリングセンタードナルド・マッケイ教授講演会, 東京, 2002.11

鈴木規之, 桜井健郎: ダイオキシン類調査データの統計的特徴(組成の類似度), 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

鈴木規之, 村澤香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: グリッド-流域複合多媒体モデル(G-CIEMS/Virtual Woruld)モデルによるダイオキシン類の多媒体環境動態の詳細解析, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

Suzuki N., Ishikawa N., Takei T., Mato Y., Nakayama S., Uchiyama I., Katatani N., Kadokami K., Nakano T., Miyata H., Morita M.: Human Exposure to PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in Japan, 2000, 23rd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2003), Boston, 2003.8

Suzuki N., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: GIS-based multimedia environmental fate model (G-CIEMS) for dioxins and several PRTR output, SETAC 24th Annu. Meet. in North America, Austin, Texas, USA, 2003.11

Suzuki N., Murasawa K., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Integrated information system for risk assessment and management ('Virtual World'): System Design, SETAC 24th Annu. Meet. North America, Austin, 2003.11

Suzuki N.: GIS-based environmental fate model and the exposure assessment of endocrine disrupting chemicals, 6th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res, Sendai, 2003.12

Suzuki N., Nansai K., Cao H.B., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Comprehensive risk assessment and management framework on geo-referenced environment: 'The Virtual World' system. Databases, geo-referenced 'G-CIEMS' models and the application, SETAC Eur. 14th Annu. Meet., Prague, Czech Republic, 2004.4

Suzuki N., Nansai K., Cao H.B., Sakurai T., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Assessment of the geographical variability of the levels and fate by geo-referenced G-CIEMS multimedia model for selected chemicals, SETAC Eur. 14th Annu. Meet., Prague, Czech Republic, 2004.4

- Cao H.B., Suzuki N., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: How the distribution network of fishes affects human exposure to dioxins in Japan.: Considering the geographical variability for exposure to dioxins, SETAC Eur. 14th Annu. Meet., Prague, Czech Republic, 2004.4
- Suzuki N., Sakurai T., Moriguchi Y., Tanabe K., Shibata Y., Morita M.: Transport and fate characteristics of persistent organic chemicals around geo-referenced Japanese environment by spatially-resolved/geo-referenced model (G-CIEMS) methodology, 24th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2004), Berlin, 2004.9
- Cao H., Suzuki N., Sakurai T., Matsuzaki K., Shiraishi H., Morita M.: Probabilistic estimation of geographical variability of individual exposure to dioxins from fishes in Japan, China-Jpn. Joint Symp. Envir. Chem., Beijing, China, 2004.10
- Cao H., Suzuki N., Sakurai T., Matsuzaki K., Shiraishi H., Morita M.: GIS-based assessment of human exposures to dioxins from seafood in Japan., Int. Joint Conf. Risk Assessment and Management with SRA Jpn. & China/ KOSET/ SETAC A/P Seoul, South Korea, 2004.11
- 鈴木規之: 有害化学物質のリスク管理と GIS, 第49回日本水環境学会セミナー「水環境を考えるために地理情報システム (GIS) を活用する」, 東京, 2004.11
- 鈴木規之, 李 文淳, 桜井健郎, 森口祐一, 田邊 潔, 白石寛明, 森田昌敏: GIS 多媒体モデルによる空間平均 PEC (予測環境濃度) を用いた人および生態曝露評価手法, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6
- 鈴木規之: 環境情報の数理解析: データ・モデル・統計の総合的課題, ISM シンポジウム 環境科学と統計科学の新たな融合ー新たな展開へのチャレンジャー, 東京, 2005.9
- Suzuki N., Lee M.S., Sakurai T., Tanabe K., Moriguchi Y., Shiraishi H., Nakasugi O., Morita M.: Assessment case study of exposure distribution of nonylphenol and other chemicals by geo-referenced multimedia fate model G-CIEMS in Japan, 55th Canadian Chemical Engineering Conference (2005), Toronto, 2005.10
- Suzuki N., Lee M.S., Sakurai T., Tanabe K., Shiraishi H., Morita M.: Comparison of exposure estimation by geo-referenced and generic multimedia fate models by PRTR data, SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, Maryland, USA, 2005.11
- Takeyama M., Sone H., Miyabara Y.: Alteration of male rat sexual behavior by *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 40th Int. Congr. Soc. Toxicol., San Francisco, 2001.3
- Ikeda M., Mitsui T., Tamura M., Setani K., Takeyama M., Sone H., Tohyama C., Tomita T.: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on sexual differentiation-influence of the *in utero* exposure on fetus brain aromatase activity and sexual dimorphisms in rats, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9
- Setani K., Ikeda M., Takeyama M., Tamura M., Suzuki C., Yamashita J., Sone H., Tohyama C., Tomita T.: Effects of *in utero* and lactational exposure to TCDD on the differentiation of sexually dimorphic nucleus in the preoptic area, 4th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Tsukuba, 2001.12
- Sarkar P., Sone H., Yonemoto J., Tohyama C.: Activation of Telomerase by estrogen and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) by co-operation of *c-myc* in BeWo cells, 41th Annu. Meet., Soc. Toxicol., Nashville, 2002.3
- 掛山正心, 遠山千春, 曾根秀子: 脳の発達形成に対するダイオキシンの影響, 第79回日本生理学会大会, 広島, 2002.3
- Ohsako S., Fukuzawa H.N., Ishimura R., Sone H., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C.: Alterations in the reproductive system of male mice by perinatal TCDD exposure are dependent on AhR gene, 14th Int. Symp. Microsomes & Drug Oxidat., Sapporo, 2002.6

座波ひろ子, 曾根秀子, 米元純三, 久野節二, 前田秀一郎, 遠山千春: マウス胎児脳における 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin の sfrp-2発現と局在に及ぼす影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

Takeyama M., Sone H., Miyabara Y., Tohyama C.: Maternal exposure to dioxin causes permanent or semi-permanent dysfunction in the frontal cortex of offspring at behavioral and molecular levels. , 20th Int. Neurotoxicol. Conf., Little Rock, 2002.11

Zaha H., Sone H., Yonemoto J., Hisano S., Maeda S., Tohyama C.: Increased level and asymmetrical localization of secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) mRNA in the murine fetal brain perinatally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 42nd Annu. Meet. Soc. Toxicol., Salt Lake City, 2003.3

Sone H., Toyoshiba H., Yamanaka T., Perham F., Portier C.: Identification of transcriptional gene networks in mammalian cell cycle, Key Stone Symp. 03, Functional Genomics, Santa Fe, California, 2003.3

Sone H., Toyoshiba H., Yamanaka T., Perham F., Portier C.: Computational identification of transcriptional gene networks in mammalian cell cycle control , Gordon Res.Conference 03, Toxicogenomics, Main, 2003.6

Takeyama M., Sone H., Tohyama C.: Maternal exposure to dioxin induced central precocious puberty in the female rat, 9th Meet. Int. Neurotoxicol. Assoc., Dresden, 2003.6

Sone H., Toyoshiba H., Yamanaka T., Perham F., Portier C.: Computational identification of transcriptional gene networks in mammalian cell cycle control, Bi-annual Meet. Toxicogenomics Consortium, Chapel Hill, 2004.12

Sone H., Toyoshiba H., Yamanaka T., Perham F., Portier C.: Comparative analysis of gene networks at multiple doses and time points in livers of rats exposed to acetaminophen, The SOT's 44th Annu. Meet., New Orleans, 2005.3

豊柴博義, 曾根秀子: システムバイオロジーの毒性予測への応用, 第8回システムバイオロジー研究会, 横浜, 2005.9

曾根秀子, 豊柴博義, 大迫誠一郎, 米元純三: 内分泌かく乱化学物質曝露による次世代影響の予測システムの開発のフレームワーク, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

高野裕久, 柳澤利枝, 市瀬孝道, 定金香里, 吉川敏一: ディーゼル排気微粒子 (DEP) によるエンドトキシン(LPS) 惹起性急性肺傷害の増悪, 第16回日本 Shock 学会総会, 広島, 2001.5

日吉孝子, 高野裕久, 柳澤利枝, 市瀬孝道, 熊谷嘉人: OVA 感作アレルギーに対する大気中微小粒子成分9, 10-フェナントラキノンの修飾効果, フォーラム2003: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2003.10

桜井美穂, 高野裕久, 柳澤利枝, 井上健一郎, 日吉孝子, 市瀬孝道, 定金香里, 吉川敏一: P-46 アレルギー性気管支喘息モデルにディーゼル排気微粒子 (DEP) 構成成分が及ぼす影響, 第45回大気環境学会年会, 秋田, 2004.10

Sakurai M., Takano H., Yanagisawa R., Inoue K., Oda Y., Tamura H., Ichinose T., Yoshikawa T.: Effects of components of diesel exhaust particles on systemic inflammatory response related to acute lung injury in mice., 8th conf. Int. Soc., Kyoto, 2004.11

Yanagisawa R., Takano H., Inoue K., Uchiyama K., Yoshikawa T.: Components of diesel exhaust particles diversely enhance acute lung injury related to lipopolysaccharide., The 8th conference of International Soc., Kyoto, 2004.11

諸星佳織, 川口真以子, 山本裕史, 近藤卓哉, 高野裕久, 今井秀樹, 森田昌敏: ラットにおけるペンタクロロフェノールの次世代影響についてビスフェノール A に曝露した妊娠・授乳期ラットの出生仔の行動および空間学習におよぼす影響とその機序について, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

井上健一郎, 高野裕久, 柳澤利枝, 桜井美穂, 市瀬孝道, 定金香里, 吉川敏一: ディーゼル排気微粒子 (DEP) 構成成分がアレルギー性気道炎症に及ぼす影響, 第45回日本呼吸器学会学術講演会 (ポスター発表), 幕張, 2005.4

Morohoshi K, Kawaguchi M, Saita E, Watanabe G, Taya K, Himi T, Yamamoto H, Kondo T, Takano H, Morita M, Imai H: The effects of intrauterine and lactational exposure to pentachlorophenol on rat pups (2), 8th Annu.Meet.Jpn.Soc.Endocr.Disrupters Res, Tokyo, 2005.9

井上建一郎, 高野裕久, 柳澤利枝, 市瀬孝道, 定金香里, 日吉孝子, 吉川敏一: NC/Nga マウスへのディーゼル排気微粒子の経気道曝露の影響, 第55回日本アレルギー学会総会, 盛岡, 2005.10

及川卓郎, 佐藤勝紀, 高橋慎司: 近交度を考慮した短期絶滅過程のモデリング, 日本畜産学会第98回大会, 仙台, 2001.3

高橋慎司, 清水 明, 泉 徳和: 近交化家禽集団の孵化率向上に関する研究 (1) 孵卵温度の変動が孵化率に及ぼす影響, 日本家禽学会2001年春季大会, 仙台, 2001.3

小山卓美, 高橋慎司: トリサイクリンD 1 遺伝子の構造解析と細胞における発現, 第132回日本獣医学会学術集会, 岩手, 2001.10

高橋慎司, 清水 明, 泉 徳和, 内藤 充: 周期的温度変動が孵卵に及ぼす影響, 日本家禽学会2001年秋季大会, 高知, 2001.10

Takahashi S., Kuwabara Y., Motoyama K., Arizono K.: International standardization of avian toxic test using Japanese quail, Int. Symp. Environ. Endocr. Disrupters 2001, Tsukuba, 2001.12

及川卓郎, 佐藤勝紀, 高橋慎司: 短期絶滅モデルにおける浸透と集団の大きさの閾値に関する考案, 日本畜産学会第100回2002大会, 東京, 2002.3

清水 明, 高橋慎司: 周期的温度変動が孵卵に及ぼす影響 (2) 孵化時刻監視システムの開発, 日本家禽学会2002年春季大会, 東京, 2002.3

高橋慎司, 伊東利明: 近交化ウズラ集団での卵殻強度の種間; 系統間比較, 2002年春季大会号, 日本家禽学会2002年春季大会, 東京, 2002.3

Takahashi S.: Breeding for disease resistant strain and its reproductive traits in Japanese quail, 1st Int. Symp. Quail Product., Lavras(Brazil), 2002.4

清水 明, 井関直政, 高橋慎司: 発生卵動態撮影装置の開発, 日本家禽学会2003年春季大会, つくば, 2003.3, 40巻: 24

高橋慎司, 伊東利明: 近交系ウズラ集団での卵殻強度と水質との関連, 日本家禽学会2003年春季大会, つくば, 2003.3

井関直政, 清水 明, 高橋慎司, 森田昌敏: 発生卵動態撮影装置を用いた2,3,7,8-TCDD 投与におけるニワトリ胚の動態観察, 第12回環境化学討論会, 2003.6

井関直政, 清水 明, 高橋慎司: 発生卵動態撮影装置を用いた2,3,7,8-TCDD 投与におけるニワトリ胚の動態観察発生卵での毒性試験, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

清水 明, 井関直政, 高橋慎司, 森田昌敏: 画像処理を使ったニワトリ受精卵による毒性試験方法の開発, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

高橋慎司: 環境保全と食料生産のバランスとハーモニ戦略, 芝浦工業大学オープンテクノカレッジ2003年度後期講演講座, 東京, 2003.11

李 春梅, 高橋慎司, 古田千恵, 鎌田和之, 林 英之, 種田晋二, 森 洋樹, 渡辺 元, 鈴木 明, 田谷一善: ディーゼル排気粒子 (DEP) から分離された3-メチル-4-ニトロフェノール (PNMC) のニホンウズラにおける内分泌かく乱作用, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

清水 明, 高橋慎司, 井関直政, 泉 徳和: 卵形解析手法による卵の形くずれの測定, 日本家禽学会2004年春季大会, 東京, 2004.3

小山卓美, 鈴木孝子, 松原 豊, 水野喜夫, 清水佐良子, 椎名 隆, 猪子英俊, 高橋慎司: 新スクリーニング手法によるニホンウズラ; インターフェロン (IFN α /and IFN γ) 遺伝子の分離, 日本家禽学会2004年春季大会, 東京, 2004.3

大原浩司, 泉 徳和, 岡本法子, 高橋慎司, 清水 明, 榊田星史: アイガモ卵殻における気孔数と小孔穿孔が孵化率に及ぼす影響, 第13回石川県畜産技術研究会, 金沢, 2004.3

高橋慎司, 伊東利明, 吉川早紀夫: 近交化ブラジルウズラでの卵殻強度と飼料; 水質との関連, 日本家禽学会2004年春期大会, 東京, 2004.3

Takahashi S., Inooka S.: Selective breeding for antibody production to Newcastle disease virus vaccine in Japanese quail through 50 generations, 2nd Int.Symp. of Quail, Brazil, 2004.8

Takahashi S., JIN Y., Shiraishi F.: Comparison of the estrogenic activity in environmental samples from Shenyang city in China and from Iwate prefecture, Chin. Jpn. Jt. Symp. Environ. Chem, Beijing, 2004.10

李 春梅, 高橋慎司, 種田晋二, 鎌田和之, 林 秀幸, 森 洋樹, 斎田栄理奈, 渡辺 元, 鈴木 明, 田谷一善: ディーゼル排気微粒子 (DEP) に含まれる3-メチル-4-ニトロフェノール (PNMC) の雄ウズラの生殖機能への影響, 第29回鳥類内分泌研究会, 川崎, 2004.11

斎田栄里奈, 李 春梅, 高橋慎司, 鈴木 明, 渡辺 元, 田谷一善: 甲状腺機能低下ニホンウズラにおける性腺機能および副腎機能, 第29回鳥類内分泌研究会, 川崎, 2004.11

清水 明, 高橋慎司, 鎌田 亮, 泉 徳和: 画像処理を用いた卵形解析手法の開発 (2) スペクトルによる比較方法, 日本家禽学会2005年度春季大会, 東京, 2005.3

福田敦志, 高橋慎司, 鈴木 明, 渡辺 元, 田谷一善: 雄ゴールドデンハムスターの精巣機能退行初期過程における精子運動性の変化, 第139回日本獣医学会学術集会, 和光, 2005.3

泉 徳和, 高橋慎司, 清水 明: アイガモ卵における卵黄膜付着精子数と胚盤形成による受精判定, 北信越畜産学会, 富山, 2005.10

清水 明, 高橋慎司, 井関直政, 鎌田 亮, 泉 徳和: 卵形スペクトルから作成した卵形分布図について, 日本家禽学会 2006年度春季大会, 福岡, 2006.3

Takigami H., Suzuki G., Shiraishi F., Okumura T., Sakai S., Brouwer A.: Interactions of 91 hydroxylated polychlorinated biphenyls with human transthyretin in vitro., SETAC North America 26th Annu. Meet., Baltimore, 2005.11

多田 満, 軽部智美, 小神野豊: スカエビの繁殖に及ぼす17β エストラジオールの影響, 第7回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2001.8

多田 満, 軽部智美, 小神野豊: スカエビの繁殖に及ぼす内分泌かく乱化学物質の影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

掛川洋次, 渡邊 泉, 久野勝治, 多田 満: 内分泌かく乱化学物質の生態影響評価へのチカイエカの利用, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

Takegawa Y., Watanabe I., Kuno K., Tada M.: Ecological effect assessment of endocrine disrupters to *Culex pipiens molestus*, SETAC Asia Pacific/ASE Conf., Christchurch, 2003.9

多田 満, 軽部智美, 小神野豊: スカエビを用いた内分泌かく乱化学物質の繁殖影響, 日本陸水学会第68回大会, 岡山, 2003.9

多田 満: スカエビの繁殖に及ぼす内分泌かく乱化学物質の影響, 水生昆虫談話会第258回例会, 東京, 2003.11

多田 満, 軽部智美, 小神野豊: 淡水産スカエビの繁殖に及ぼすフェノール類の影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

渡邊 泉, 村石真理子, 掛川洋次, 本林 隆, 久野勝治, 多田 満: ホウネンエビを用いた内分泌かく乱化学物質の生態影響評価の可能性, 第13回環境化学討論会, 静岡, 2004.7

渡邊 泉, 掛川洋次, 久野勝治, 多田 満: チカイエカを用いたエストロゲン, エクジステロイド, 幼若ホルモン・アゴニスト及び *p*-オクチルフェノールの生態影響評価, 第13回環境化学討論会, 静岡, 2004.7

多田 満: アルキルフェノール類化合物の経口曝露によるチカイエカの繁殖影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

- 多田 満, 軽部智美, 小神野豊: 淡水産ヌカエビの幼生期における幼若ホルモン活性化合物の曝露影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 佐藤 彰, 渡邊 泉, 久野勝治, 多田 満: *p*-*n*-octylphenol のライフステージ別一回曝露によるチカイエカへの影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9
- 鎌迫典久, 小塩正朗, 早川洋一, 河辺 聖, 近藤卓哉, 白石不二雄, 森田昌敏: メダカを用いた *in vivo* 系エストロゲンアンタゴニスト活性測定法の開発, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12
- 丸尾直子, 西川智浩, 鎌迫典久, 高木博夫, 白石寛明: モノクローナル抗体を用いたメダカビテロゲニン全自動 EIA 測定系の構築, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12
- 鎌迫典久, 早川洋一, 小塩正朗, 河辺 聖, 白石不二雄, 白石寛明, 磯部友彦, 森田昌敏: 霞ヶ浦におけるヒメタニシの調査一月毎の性比について, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6
- 小塩正朗, 鎌迫典久, 河辺 聖, 難波亜由美, 森田昌敏: メダカを用いた *in vivo* 系エストロゲンアンタゴニスト活性測定法による TPT, TBT の評価, 第8回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2002.9
- 鎌迫典久: メダカを使った内分泌かく乱化学物質の評価, 第5回日本水環境学会シンポジウム, 東京, 2002.9
- 鎌迫典久, 阿部良子, 小塩正朗, 河辺 聖, 小田重人, 森田昌敏, 渡邊 肇, 井口泰泉: ミジンコの内分泌かく乱(2), 第8回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 府中, 2002.10
- 鎌迫典久, 阿部良子, 小塩正朗, 河辺 聖, 小田重人, 森田昌敏, 渡邊 肇, 井口泰泉: ミジンコの内分泌かく乱(1), 第8回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 府中, 2002.10
- 鎌迫典久, 小塩正朗, 河辺 聖, 阿部良子, 難波亜由美, 森田昌敏: メダカ1尾で可能な P450活性の新規測定法, 第8回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 府中, 2002.10
- Koshio M., Tatarazako N., Kawabe K., Shiraiishi F., Morita M.: Development of methods to estimate E2 antagonist *in vivo* using Medaka, SETAC 23rd Annu. Meet. North Am., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.11
- 小塩正朗, 鎌迫典久, 河辺 聖, 難波亜由美, 小田重人, 森田昌敏: TPT, TBT のメダカに対するエストロゲンアンタゴニスト作用, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11
- Tatarazako N., Koshio M., Kawabe K., Morita M., Watanabe H., Iguchi T.: Insecticides for juvenili hormone agonists exert the influence on the male daphnid, SETAC 23rd Annu. Meet. North Am., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.11
- Osaki K., Ono Y., Kashiwada S., Tatarazako N.: Environmental Assessment for Landfill Site Leachate by Medaka Bioassay Scores, SETAC 23rd Annu. Meet. North Am., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.11
- 丸尾直子, 鎌迫典久, 小塩正朗, 白石寛明, 森田昌敏: メダカビテロゲニン高感度自動 EIA 法の開発と評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11
- 西川智浩, 小塩正朗, 鎌迫典久, 白石寛明, 森田昌敏: メダカ β -Actin 及びビテロゲニン遺伝子を指標とした *in vivo* エストロゲン・アンタゴニスト試験法の開発, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11
- 鎌迫典久, 小塩正朗, 平井慈恵, 河辺 聖, 森田昌敏: メダカビテロジェニン測定のバリデーション, 第9回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2003.8
- 小神野豊, 河辺 聖, 鎌迫典久: ファッドヘッドミノアの繁殖と初期感受性—採卵手法と初期飼育及び重金属に対する急性毒性試験—, 第9回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2003.8
- 鎌迫典久: PCB・ダイオキシン類・環境ホルモンのバイオアッセイ法の最新動向と ELISA 法の実演, 東京, 2003.11
- 小塩正朗, 鎌迫典久, 平井慈恵, 河辺 聖, 森田昌敏: メダカビテロジェニン ELISA システムのバリデーション, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 近藤卓哉, 山本裕史, 鎌迫典久, 河辺 聖, 小塩正朗, 平井慈恵, 森田昌敏: クロロフェノール類のヒメダカに対する生物濃縮係数, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

有菌幸司, 鑓迫典久: 野生生物への影響評価 対策技術・その他, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

鑓迫典久: 化学物質の安全性評価のための新たな技術「化学物質の水生生物を用いた毒性評価」, 平成15年度「つくば新技術講座」, つくば, 2004.2

鑓迫典久: PCB・ダイオキシン類・環境ホルモンのバイオアッセイ法の最新動向と ELISA 法の実演 in 大阪, 大阪, 2004.2

鑓迫典久: 化学物質簡易モニタリング技術の実証試験, 環境測定分野における簡易測定法導入の動向 講習会, 東京, 2004.3

鑓迫典久: バイオアッセイを用いたモニタリングの実際, バイオアッセイセミナー, 熊本, 2004.6

難波亜由美, 鑓迫典久, 平井慈恵, 森田昌敏: 17 β -エストラジオールを用いて発育初期に性転換させたメダカの繁殖能力, 第13回環境化学討論会, 静岡, 2004.7

鑓迫典久, 羽田野泰彦, 池上昌弘, 平井慈恵, 小塩正朗, 水上春樹, 森田昌敏: メダカビテロジェニンイムノクロマト法を用いた簡易フィールド調査法の提案, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

鑓迫典久: メダカビテロジェニン測定用 ELISA キットのバリデーション, 第7回日本水環境シンポジウム, 東京, 2004.9

小田重人, 阿部良子, 鑓迫典久, 森田昌敏, 井口泰泉: オオミジンコの系統による幼若ホルモン様物質に対する感受性の違い, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

Tatarazako N., Oda S., Abe R., Morita M., Iguchi T.: Development of a screening method for endocrine disruptors in crustaceans using *Daphnia magna* (Crustacea, Cladocera), 4th SETAC World Congress 25th Annu. Meet. in North America, Portland, 2004.11

Terasaki M., Shiraishi F., Edmonds J.S., Morita M., Makino M.: Impurities in industrial grade bisphenol A and their estrogenicity Fourth SETAC World Congress and 25th Annu. Meet. in North America, Portland, 2004.11

近藤卓哉, 鑓迫典久, 森田昌敏: DDT, DDD, DDE のヒメダカにおける代謝と生物濃縮, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

鑓迫典久: 環境水の評価を目的としたバイオアッセイ, ELISA セミナー, マレーシア, 2004.12

鑓迫典久: セッション2「野生生物」, 第7回内分泌かく乱化学物質問題に関する国際シンポジウム, 名古屋, 2004.12

羽田野泰彦, 鑓迫典久, 池上昌弘, 水上春樹, 榊原隆三, 民谷栄一, 森田昌敏: メダカビテロジェニン・イムノクロマトグラフィーによる迅速簡易な内分泌かく乱化学物質スクリーニング法, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

鑓迫典久: 内分泌かく乱化学物質に関する最近の動向, ヒューマンサイエンス財団第117回情報委員会, 東京, 2005.4

鑓迫典久: Oral B-4 Organo Chlorinated Compound セッション, IWA 国際会議 Chemical Industries 2005, つくば, 2005.5

鑓迫典久: OECD 試験法の現状-水生生物試験法, 第15回日本内分泌かく乱化学物質学会講演会, 東京, 2005.6

鑓迫典久: 化学物質の簡易モニタリング技術の実証試験, 免疫化学測定法研究会・第10回学術集会, つくば, 2005.7

関 雅範, 大西悠太, 鑓迫典久, 井口泰泉: OECD 魚類スクリーニングアッセイの検証, 日本内分泌かく乱化学物質学会 第8回研究発表会, 東京, 2005.9

鑓迫典久, 宮本信一, 白石不二雄, 小塩正朗, 近藤卓哉, 平井慈恵, 有菌幸司: 土中腐食成分のエストロゲン作用に及ぼす影響—*in vitro*, *in vivo* の両側面から—, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

平野将司, 石橋弘志, 渡辺奈保子, 加藤千尋, 宮崎紘一, 鑓迫典久, 有菌幸司: Fenoxycarb 曝露による甲殻類 *Americamysis bahia* の成長影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

鎌迫典久：環境ホルモン-野生動物からの警鐘と実験室における検証-，第17回全国生涯学習フェスティバル公開講演会，鳥取，2005.10

Oda S., Tatarazako N., Watanabe H., Morita M., Iguchi T.: Genetic differences in production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs., SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, 2005.11

Watanabe H., Iguchi T., Oda M., Tatarazako N.: Evaluation of chemical contaminants by gene expression profiling of *Daphnia magna*, SETAC Europe 15th Annu. Meet., Lille(France), 2005.5

Kashiwada S., Tatarazako N., Arizono K., Shiraishi H., Ozato K., Wakamatsu Y., Hinton D.: Activity and age-dependent sensitivity of *in situ* hepatic and gill CYP1A activity in living medaka (*Oryzias latipes*), the see-thorough variety, SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, 2005.11

Hida Y., Kurata T., Yamada Y., Kunimatsu T., Tatarazako N., Osaki S., Fukui H., Shiraishi F., Shiraishi H.: Induction of estrogenic activity in the non-cropping paddy field receiving a rural sewage effluent., SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, 2005.11

Nansai K., Suzuki N., Tanabe K., Kobayashi S., Moriguchi Y., Sakurai T., Cao H.B., Hashimoto S., Kudoh Y.: Database preparation for a site-dependent LCIA in Japan using an input-output table and the virtual world, SETAC Eur. 14th Annu. Meet., Prague, Czech Republic, 2004.4

Nansai K., Suzuki N., Moriguchi Y., Sakurai T., Tanabe K., Hashimoto S., Kudoh Y., CAO H.: Development of an emission inventory model (the G-BEAMS) on the virtual world, SETAC Europe 14th Annu. Meet., Prague, Czech Republic, 2004.4

西村典子，宮原裕一，佐藤巳喜夫，遠山千春，米元純三：2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin への経胎盤および授乳による曝露の仔ラットの甲状腺機能への影響，第17回日本毒性病理学会，淡路，2001.1

Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Tohyama C., Yonemoto J.: Effects of gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on thyroid in the rat, Soc. Toxicol. 40th Annu. Meet., San Francisco, 2001.3

Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Tohyama C., Yonemoto J.: Thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 9th Int. Congr. Toxicol., Brisbane, 2001.7

Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Tohyama C., Yonemoto J.: Alterations in thyroid function in Holtzman rats following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

西村典子，佐藤雅彦，鈴木純子，西村久雄，遠山千春：メタロチオネイン欠損マウスにおける部分肝切除後の遅延，フォーラム2001 衛生薬学・環境トキシコロジー，金沢，2001.10

佐藤雅彦，村田美栄，西村典子，遠山千春：メタロチオネイン欠損マウスにおける鉄ニトロソ三酢酸による腎毒性の増強，フォーラム2001 衛生薬学・環境トキシコロジー，金沢，2001.10

Nishimura T., Schwarzer C., Imai H., Kato N., Sperk G.: Changes in the expression of GABA receptors after trimethyltin in the rat, Soc. Neurosci. 31th Annu. Meet., San Diego, 2001.11

鈴木純子，中鶴陽子，西村典子，小林静子，佐藤雅彦，遠山千春：段階化学発がん過程におけるメタロチオネインの防御的役割，第3回メタロチオネイン研究会，仙台，2001.11

西村典子，鈴木純子，宮原裕一，佐藤雅彦，佐藤巳喜夫，米元純三，青木康展，遠山千春：ダイオキシンによるラット肝メタロチオネインの誘導，第3回メタロチオネイン研究会，仙台，2001.11

西村典子：皮膚とメタロチオネイン，第3回メタロチオネイン研究会，仙台，2001.11

村田美栄，西村典子，鈴木純子，佐藤雅彦，遠山千春：メタロチオネイン欠損マウスにおけるDMBA経口投与による多臓器発がんの増強，第3回メタロチオネイン研究会，仙台，2001.11

佐藤雅彦, 西村典子, 吉田麻衣, 武田健, 遠山千春: 急性パラコート毒性に対する防御因子としてのメタロチオネインの役割, 第3回メタロチオネイン研究会, 仙台, 2001.11

西村典子, 鈴木純子, 西村久雄, 佐藤雅彦, 遠山千春: メタロチオネイン欠損マウスにおける肝再生の遅延, 第3回メタロチオネイン研究会, 仙台, 2001.11

山本絵美, 島田章則, 佐藤雅彦, 西村典子, 鈴木純子, 遠山千春, 吉田稔, 安武章: 水銀のバリアとしての胎盤の役割に関する病理学的検索 メタロチオネイン欠損マウスを用いた水銀蒸気暴露実験, 第3回メタロチオネイン研究会, 仙台, 2001.11

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Sone H., Ohsako S., Maeda S., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C.: Mechanisms of a reduction of thyroid hormone levels in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice and transthyretin-null mice, 4th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Tsukuba, 2001.12

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Sone H., Ohsako S., Maeda S., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C.: Mechanisms of a decrease in circulating levels of thyroxine in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in AhR-null mice and TTR-null mice, 41th Annu. Meet. Soc. Toxicol., Nashville, 2002.3

西村典子: ダイオキシン類の甲状腺機能への影響とそのメカニズム, 第133回日本獣医学会, 川崎, 2002.3

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Yokoi C., Takeuchi Y., Ito S., Maeda S., Tohyama C.: Possible role of transthyretin in PCB-induced alterations of thyroid hormone homeostasis in mice, 1st Int. Congr. Transthyretin in health & disease, Strasbourg, 2002.4

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Yokoi C., Takeuchi Y., Maeda S., Tohyama C.: The mechanisms responsible for disorder of thyroxine and vitamin A metabolism in AhR-null mice and TTR-null mice following 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure, 14th Int. Symp. Microsomes & Drug Oxidat., Sapporo, 2002.6

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Yokoi C., Takeuchi Y., Fujii-Kuriyama Y., Maeda S., Tohyama C.: Alteration in metabolism of thyroxine and vitamin A in AhR-null mice and TTR-null mice following 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure, 14th Int. Symp. Microsomes & Drug Oxidat., Sapporo, 2002.6

西村典子, 米元純三, 遠山千春: ダイオキシン類の甲状腺機能への影響とそのメカニズムの検討, 第29回日本トキシコロジー学会, 名古屋, 2002.6

Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Yokoi C., Takeuchi Y., Fujii-Kuriyama Y., Maeda S., Tohyama C.: Lack of thyroxine and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in arylhydrocarbon receptor-null mice but not in transthyretin-null mice, 22nd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org.Pollut. POPs(Dioxin 2002), Barcelona, 2002.8

Nishimura N., Yonemoto J., Tohyama C.: Perinatal exposure to low dose dioxin disrupts thyroid hormone homeostasis and causes thyroid hyperplasia in the rat, 5th FAOPS CONGRESS KUALA LUMPUR, Kuala Lumpur, 2002.9

西村典子: 環境ホルモンと病態, ダイオキシン類 (TCDD) 曝露による甲状腺機能への影響とそのメカニズム, 日本獣医学会, 岐阜, 2002.9

西村典子, 米元純三, 横井千紗子, 竹内陽子, 遠山千春: ダイオキシン類およびポリ塩素化ビフェニールの甲状腺機能への影響とそのメカニズム, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

横井千紗子, 西村典子, 竹内陽子, 米元純三, 前田秀一郎, 遠山千春: トランスサイレチン欠損マウスを用いたダイオキシンポリ塩化ビフェニールの作用メカニズム, 2. 甲状腺ホルモンへの影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

西村典子, 米元純三, 横井千紗子, 竹内陽子, 遠山千春: ダイオキシン類による甲状腺への影響とそのメカニズム, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.12

- 中田明子, 西村典子, 竹内陽子, 横井千紗子, 遠山千春: ダイオキシン類の生体影響に対するビタミン E の抗酸化ストレス作用, 日本内分泌かく乱化学物質学会第 5 回研究発表会, 広島, 2002.12
- Nishimura N., Yonemoto J., Yokoi C., Takeuchi Y., Ikushiro S., Tohyama C.: Lactational not *in utero* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin disrupts thyroid hormone homeostasis in Holtzman rats, Soc. Toxicol. 42th Annu. Meet., Salt Lake City, 2003.3
- 西村典子, 米元純三, 横井千紗子, 竹内陽子, 遠山千春: 母乳からのダイオキシン曝露による甲状腺機能への影響とそのメカニズム, クロスフォスターリング実験, 第73回日本衛生学会, 大分, 2003.3
- 中田明子, 西村典子, 竹内陽子, 横井千紗子, 遠山千春, グエンヴァンチュエン: ダイオキシン類の酸化的ストレスに対するビタミン E の抑制効果, 日本栄養・食糧学会大会, 福岡, 2003.5
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Tohyama C.: Hydronephrosis at weaning, not during gestation, is caused by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Holtzman rats, 23rd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollt., POPs, Boston, 2003.8
- Nishimura N., Yonemoto J., Ohsako S., Tohyama C.: Disruption of thyroid hormone homeostasis by dioxin via an arylhydrocarbon receptor-mediated mechanism, 3rd Meet. Pathol. Genetical. Engineered Mice, Kumamoto, 2003.10
- 鈴木純子, 西村典子, 中鶴陽子, 佐藤雅彦, 遠山千春: N-ethyl-N-nitrosourea(ENU)による次世代マウスの肺発ガンに対するメタロチオネインの効果, メタロチオネイン, 第53回日本アレルギー学会総会, 岐阜, 2003.10
- 西村典子, 西村 久, 遠山千春: 各種環境ストレスによるマウス肝メタロチオネイン誘導におけるインターロイキン (IL) -6 関与の有無, メタロチオネイン, 第53回日本アレルギー学会総会, 岐阜, 2003.10
- 西村典子, 米元純三, 横井千紗子, 竹内陽子, 西村久雄, 遠山千春: 母乳を介するダイオキシン曝露がもたらすラット水腎症の発症と腎 Cytochrome P450 1A1の局在, 日本内分泌かく乱化学物質第 6 回研究発表会, 仙台, 2003.12
- 西村典子: 非ダイオキシン様 PCB のリスク評価, 日本リスク研究学会第17回春期講演シンポジウム, 東京, 2004.6
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Tohyama C.: Effects on thyroid hormone and retinoid metabolism in transthyretin-null mice by polychlorinated biphenyl isomers 118 and 114., 24th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2004), Berlin, 2004.9
- Nishimura N., Yonemoto J., Tohyama C.: Altered retinoid metabolic response and serum thyroxin levels by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure in aryl hydrocarbon receptor-null mice, 2nd Aust. Health Med. Res. Congr, Sydney, 2004.11
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Nishimura H., Tohyama C.: Hydronephrosis and renal CY1P1A1 induction in the rat kidney by lactational exposure to dioxin, Soc. Toxicol. 43rd Annu. Meet., Baltimore, 2004.11
- Nishimura N., Yonemoto J., Takeuchi Y., Yokoi C., Nishimura H., Tohyama C.: The mechanism responsible for the toxic effects of polychlorinated biphenyl isomers on thyroid hormone and retinoid metabolism, 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res, Nagoya, 2004.12
- Nishimura N., Tohyama C., Yonemoto J., Nishimura H., Matsumura F.: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on gene expression mediating salt-reabsorption in developing mouse kidney, 8th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res, Tokyo, 2005.9
- Nishimura N., Suzuki J., Nishimura H., Beattie J., Satoh M., Tohyama C.: IL-6-dependent and- independent induction of metallothionein by different stresses in mice, 5th Int. Conf. Metallothionein, Beijing, 2005.10
- Nishimura N.: Metals and metallothionein in biology and medicine, The Fifth International Conference on Metallothionein, Beijing, China, 2005.10
- 橋本俊次, 太田壮一, 先山孝則, 桜井健郎, 鈴木規之, 中野 武, 松枝隆彦, 松田宗明, 渡辺 功, 興嶺清志, 根津豊彦, 亀田 洋: ダイオキシン類分析の精度管理におけるデータ評価, 第10回環境化学討論会, 松山, 2001.5

Choi J.W., Miyabara Y., Hashimoto S., Suzuki N., Morita M.: Time trends of PCDD/F and coplanar PCB concentrations in Japanese human adipose tissue – Comparison of 1970-71, 1994-96 and 2000, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

Choi J.W., Hashimoto S., Suzuki N., Onodera J., Ito H., Morita M.: Clean-up method for PBDD, PBDF and PBDE by active carbon – and its application to sediment, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & POPs(Dioxin 2001), Gyeongju(Korea), 2001.9

崔 宰源, 藤巻 奨, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 櫻井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 森田昌敏: 東京湾のコア試料における PBDD/F, PBDE 汚染の経年変化, 第11回環境化学討論会講演要旨集, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

Choi J.W., Fujimaki S., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Suzuki N., Sakai S., Morita M.: Polybrominated dibenzo-*p*-dioxins (PBDDs), dibenzofurans (PBDFs) and diphenyl ethers (PBDEs) in Japanese adipose tissue, 22nd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2002), Barcelona, 2002.8

青木宏行, 崔 宰源, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 櫻井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 森田昌敏: 底質コア試料における有機ハロゲン化合物の経年変化その1) 大阪湾の1950~1970年間の PCDD/F, PCB, PBDD/F, PBDE, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

崔 宰源, 青木宏行, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 櫻井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 森田昌敏: 底質コア試料における有機ハロゲン化合物の経年変化その2) 大阪湾の1980~1999年間の PCDD/F, PCB, PBDD/F, PBDE, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

崔 宰源, 藤巻 奨, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 櫻井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 森田昌敏: 東京湾のコア試料における PBDD/F, PBDE 汚染の経年変化 その2-データの追加および DeBDE の分析結果, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

平井慈恵, 鎌迫典久, 小塩正朗, 河辺 聖, 白石不二雄, 森田昌敏: 霞ヶ浦(西浦)におけるヒメタニシ *Sinotia quadrata historica* の繁殖生態 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

平井慈恵, 鎌迫典久, 難波亜由美, 小塩正朗, 森田昌敏: 曝露期間の異なる性転換メダカの繁殖能力と生殖腺組織学に関する検討, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

平井慈恵, 難波亜由美, 阿部良子, 小塩正朗, 近藤卓哉, 森田昌敏, 鎌迫典久: 17 β -エストラジオールに曝露したメダカの精巣卵に関する 'Point of no return', 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

Hirai N., Nanba A., Koshio M., Tatarazako N.: Gonad maturation and reproduction in Japanese medaka exposed to 17 β -estradiol during different exposure period, SETAC Europe 15th Annu. Meet., Lille(France), 2005.5

Hirai N., Nanba A., Koshio M., Kondo T., Tatarazako N.: Histological observation of estrogen-induced testis-ova in Japanese medaka during early ontogeny, 'When and where is testis-ova started to produce?', SETAC Europe 15th Annu. Meet., Lille(France), 2005.5

中村 浩, 河野康市, 小塩正朗, 平井慈恵, 好川 治, 鏡 良弘, 鎌迫典久: メダカ肝臓における17 α -エチニルエストラジオール応答性を示す遺伝子群の cDNA マイクロアレイ解析, 日本内分泌かく乱化学物質学会 第8回研究発表会, 東京, 2005.9

近藤卓哉, 平井慈恵, 小塩正朗, 鈴木なお子, 鎌迫典久, 森田昌敏: Aldrin, Dieldrin, Endrin のヒメダカにおける生物濃縮, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

Nakamura H., Kawano K., Koshio M., Hirai N., Yoshikawa O., Kagami Y., Tatarazako N.: Hepatic gene expression analysis of 17 α -ethynylestradiol-exposed Medaka using DNA microarray, SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, 2005.11

Hirai N., Nanba A., Abe R., Koshio M., Kondo T., Tatarazako N.: 'Point of no return' on formation of testis-ova in Japanese medaka exposed to 17 β -Estradiol, SETAC 26th Annu. Meet. in North America, Baltimore, 2005.11

Choi J.W., Fujimaki S., Kitamura K., Hashimoto S., Ito H., Sakurai T., Suzuki N., Nagasaka H., Tanabe K., Sakai S., Morita M.: Historical trends of PBDD/Fs, PBDEs, PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in sediment cores from Tokyo bay, 22nd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2002), Barcelona, 2002.8

Horiguchi T., Cho H.S., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Contamination of organotin compounds and endocrine disruption in gastropods, 2nd UNU-ORI Jt. Int. Workshop Mar. Environ., Otsuchimachi, 2000.12

Horiguchi T., Cho H.S., Shiraishi H., Kojima M., Kaya M., Morita M., Shimizu M.: Contamination by organotin (tributyltin and triphenyltin) compounds from antifouling paints and endocrine disruption in marine gastropods, New Trends in Bio-Trace Elements Res., Wako, 2000.12

Horiguchi T., Cho H.S., Shiraishi H., Kojima M., Kaya M., Morita M., Shimizu M.: Environmental monitoring of organotin (tributyltin and triphenyltin) pollution in Japanese coastal waters, with special reference to imposex in gastropods, Int. Workshop Marine Pollut. Persistent Org. Pollut.(POPs), "17th Global Environment Tsukuba", Tsukuba, 2001.2

Horiguchi T.: Imposex in gastropods: Endocrine disruption as irreversible masculinization of females, caused by tributyltin(TBT) and triphenyltin(TPhT) from antifouling paints, Proc. 1st U.S-Jpn. Workshop Endocr. Disrupt. Chem. Their Toxicol. Evaluation, Tsukuba, 2001.2

堀口敏宏：有機スズ化合物による巻貝の性のかく乱，日本医科大学医学会第103回例会，東京，2001.2

Horiguchi T., Cho H.S., Lu M., Shiraishi H., Morita M., Okubo A., Yamazaki S.: Endocrine disruption and populations decline in gastropod molluscs, caused by organotins from antifouling paints, 45th Int. NIBB Conf. Recent Progress Endocr. Disrupt. Res., Okazaki, 2001.3

Horiguchi T., Cho H.S., Kojima M., Kaya M., Matsuo T., Shiraishi H., Adachi Y., Morita M.: Endocrine disruption and organotin compounds in abalone, *Haliotis madaka* and *H.gigantea*, SETAC Eur.11th Annu. Meet., Madrid(Spain), 2001.5

Horiguchi T., Kojima M., Kaya M., Shiraishi H., Morita M.: Tributyltin (TBT) induces spermatogenesis in ovary of female abalone, *Haliotis madaka* and *H.gigantea*, Int. Symp. Pollut. Responses Marine Organisms(Primo 11), Plymouth(U.K.), 2001.7

堀口敏宏：有機スズ化合物による巻貝の性のかく乱，第12回日本微量元素学会公開シンポジウム，東京，2001.7

Horiguchi T., Cho H.S., Kojima M., Kaya M., Matsuo T., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Endocrine disruption resulting in populations decline of Japanese gastropod mollusks, caused by tributyltin and triphenyltin from antifouling paints, 21st Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. & Persistent Org. Pollut. & POPs, Gyeongju(Korea), 2001.9

Horiguchi T., Uno S., Shimizu M., Shiraishi H., Morita M.: Contamination of organotin compounds and imposex in molluscs from Vancouver, PICES 10th Annu. Meet., Victoria(Canada), 2001.10

Horiguchi T., Kojima M., Kaya M., Shiraishi H., Morita M.: Geological distribution of imposex and contamination levels organotin compounds in the rock shell, *Thais clavigera* in Japan during 1999-2001: Preliminary results., Asia-Pacific Symp. 2001(Memorial Symp. Foundation of SETAC Jpn.), Kanazawa, 2001.11

Cho H.S., Seol S.W., Jung K.H., Horiguchi T.: Organotin contents in some freshwater fishes and amphibia in Korea, 4th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Tsukuba, 2001.12

松尾大起，堀口敏宏，白石寛明，森田昌敏，足立吉数：浅海域の食物網における有機スズ化合物の分布，日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会，つくば，2001.12

堀口敏宏，小嶋光浩，嘉屋美由紀，松尾大起，白石寛明，森田昌敏，足立吉数：イボニシにおけるインポセックスと有機スズ汚染の現状と経年変化～1999－2001年の全国調査結果～，日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会，つくば，2001.12

堀口敏宏, 小嶋光浩, 嘉屋美由紀, 松尾大起, 白石寛明, 森田昌敏, 足立吉敷: 有機スズ化合物に曝露されたメガイワビの生殖巣における組織学的変化, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

堀口敏宏: アワビ類における内分泌かく乱と有機スズ化合物の影響, 東京大学海洋研究所共同利用研究集会 アワビ類資源の現状と展望, 東京, 2001.12

佐藤元子, 二場恵美子, 後藤靖夫, 林 悠子, 吉見立也, 高橋勇二, 堀口敏宏, 三浦 卓: 有機スズ化合物によるインポセックス発症機構の解明: (1)イボニシの性成熟過程で性特異的に発現する遺伝子の検索, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

二場恵美子, 佐藤元子, 後藤靖夫, 林 悠子, 吉見立也, 高橋勇二, 堀口敏宏, 三浦 卓: 有機スズ化合物によるインポセックス発症機構の解明: (2)インポセックス発症過程で発現する遺伝子の検索, 日本内分泌かく乱化学物質学会第4回研究発表会, つくば, 2001.12

Horiguchi T., Cho H.S., Shiraishi H., Kojima M., Kaya M., Morita M., Shimizu M.: Environmental monitoring of organotin (tributyltin and triphenyltin) pollution in Japanese coastal waters with special reference to imposex in gastropods, Int. Workshop Marine Pollut. Persistent Org. Pollut.(POPs), Tsukuba, 2002.2

Horiguchi T., Cho H.S., Kojima M., Kaya M., Matsuo T., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M., Adachi Y.: Endocrine disruption resulting in populations decline of Japanese gastropod mollusks, caused by tributyltin and triphenyltin from antifouling paints, 89th Annu. Meet. Korean Chem. Soc., Seoul (Korea), 2002.4

堀口敏宏, 小嶋光浩, 松尾大起, 嘉屋美由紀, 白石寛明, 森田昌敏, 足立吉敷: 日本沿岸のイボニシにおける有機スズ汚染とインポセックス症状の経年変化, 第11回環境化学討論会, 箱根, 2002.6

堀口敏宏: 前鰓類(海産巻貝類)の性及び生殖に関わる内分泌機構の解明に関する基礎的研究, 平成13年度内分泌かく乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究 研究発表会, 東京, 2002.6

Horiguchi T.: Endocrine disruption resulting in populations decline of gastropod mollusks, caused by tributyltin and triphenyltin from antifouling paints, APEC Workshop on the modern approaches to linking exposure to toxic compounds and biological effects, Ansan(Korea), 2002.9

Cho H.S., Seol S.W., Horiguchi T.: Less recovery from imposex in the rock shell, *Thais clavigera* in Korea, 5th Annu.Meet.Jpn.Soc.Endocr.Disrupters Res., Hiroshima, 2002.11

Horiguchi T., Matsuo T., Cho H.S., Kaya M., Shiraishi H., Morita M., Adachi Y.: Specific distribution organotin compounds and endocrine disruption in gastropods observed in the inshore ecosystem, SETAC 23rd Annu. Meet., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.11

林 悠子, 二場恵美子, 後藤靖夫, 佐藤元子, 平井悠款, 吉見立也, 高橋勇二, 堀口敏宏, 三浦 卓: 有機スズ化合物によるインポセックス発症機構の解明:(1)イボニシの性成熟過程で性特異的に発現する遺伝子の検索, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

堀口敏宏, 太田康彦, 井口泰泉, 森下文浩, 松島 治, 白石寛明, 森田昌敏: イボニシのインポセックスに及ぼすアロマターゼ阻害剤; アンドロゲン及び神経ペプチドの影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

堀口敏宏, 勝 義直, 太田康彦, 渡邊 肇, 井口泰泉, 陸 明, 安保 充, 大久保明, 山崎素直, 白石寛明, 柴田康行, 森田昌敏: イボニシにおけるステロイドホルモンとその代謝能及び受容体に関する実験的検討, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

二場恵美子, 林 悠子, 後藤靖夫, 佐藤元子, 松浦聡子, 吉見立也, 高橋勇二, 堀口敏宏, 三浦 卓: 有機スズ化合物によるインポセックス発症機構の解明: (2) インポセックス発症過程で発現する遺伝子の検索, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

渋谷 恵, 長尾隆司, 堀口敏宏: 有機スズ化合物により雄性化したイボニシの脳内アミン分析, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.12

- 堀口敏宏：前鰓類（海産巻貝類）の性及び生殖に関わる内分泌機構の解明に関する基礎的研究，平成14年度内分泌かく乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究 研究発表会，東京，2003.3
- 堀口敏宏：II－2．巻貝類，平成15年度日本水産学会大会，東京，2003.4
- Horiguchi T., Katsu Y., Ohta Y., Watanabe H., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Shiraishi H., Morita M.: Is inhibition of aromatase activity due to TBT exposure the primary factor for gastropod imposex?, 12th Int. Symp. Pollut. Res. Marine Organisms (Primo 12), Tampa(Florida, U.S.A.), 2003.5
- 堀口敏宏，白石寛明，森田昌敏：腹足類における有機スズ化合物の体内分布，第12回環境化学討論会，新潟，2003.6
- Treuner A., Sugimoto A., Horiguchi T.: Molluskan organ culture for the study of mode of action of TBT-induced imposex development in the rock shell *Thais clavigera*, SETAC ASE, Christchurch(NZ), 2003.9
- Horiguchi T., Morishita F., Minakata H., Matsushima O., Shiraishi H., Morita M.: Preliminary results on effects of neuropeptides on the development of imposex in the rock shell *Thais clavigera*, SETAC ASE, Christchurch(NZ), 2003.9
- Horiguchi T., Cho H.S., Kojima M., Kaya M., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Abalone endocrine disruption, caused by organotins from antifouling paints, 5th Int. Abalone Symp., Qingdao(China), 2003.10
- 堀口敏宏：環境ホルモンによる海産生物への影響－実態と機構の解明に関する研究の現状と課題，日本放射線影響学会第46回大会，京都，2003.10
- Kim D.M., Horiguchi T., Shiraishi H., Nakasugi O.: Ecological modeling for organic chemicals in marine environment using coupled 3D hydrodynamic and ecotoxicological model, SETAC 24th Annu. Meet. North Am., Austin(Texas, U.S.A.), 2003.11
- Horiguchi T., Shiraishi H., Morita M.: Specific tissue distributions of organotin compounds in prosobranch gastropods, SETAC 24th Annu. Meet. North Am., Austin(Texas, U.S.A.), 2003.11
- Treuner A.B., Sugimoto A., Horiguchi T.: Molluskan organ culture for the study of mode of action of TBT-induced imposex development in the rock shell *Thais clavigera*, 6th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Sendai, 2003.12
- Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Endocrine disruption and population declines, caused by organotin compounds in marine snails, ICEBAMO 03, Pau(France), 2003.12
- Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Current status of contamination by organotin compounds and imposex in gastropods from Japan and possible physiological / biochemical mechanism of organotin-induced imposex in gastropods, 6th Int. Symp. Environ. Endocr. Disrupters 2003, Sendai, 2003.12
- 堀口敏宏，白石寛明，西川智浩，白石不二雄，森田昌敏，西川淳一：9-*cis* レチノイン酸がイボニシのインポセックスに及ぼす影響，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 渋谷 恵，長尾隆司，堀口敏宏：トリフェニルスズ化合物（TPT）がイボニシ（*Thais clavigera*）の脳内アミンに及ぼす影響，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- 三沢松子，阿部郁子，佐久間隆，氏家愛子，阿部時男，堀口敏宏：宮城県における海産巻貝類のインポセックスと体内有機スズ濃度，日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会，仙台，2003.12
- Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Current status of contamination by organotin compounds and imposex in gastropods from Japan and possible physiological / biochemical mechanism of organotin-induced imposex in gastropods, 6th Int. Symp. Environ. Endocr. Disrupters 2003, Sendai, 2003.12

Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Water pollution by endocrine disruptors and its adverse effects on aquatic ecosystems, 1st Int. Workshop on Water Dynamics, Sendai, 2004.3

堀口敏宏：前鰓類（海産巻貝類）の性及び生殖に関わる内分泌機構の解明に関する研究，平成15年度内分泌かく乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究 研究発表会，東京，2004.3

Iseki N., Kuroki H., Haraguchi H., Morita M.: Polychlorinated biphenyls (PCBs) and its metabolite PCBs in eggs of Great Cormorant from Japan, SETAC Eur.14th Annu. Meet., Prague, 2004.4

久米 元，堀口敏宏，後藤晃宏，白石寛明，柴田康行，森田昌敏，清水 誠：東京湾におけるマコガレイの年齢と成長，成熟および当歳魚の分布，平成16年度日本水産学会大会，鹿児島，2004.4

Treuner A.B., Horiguchi T., Takiguchi N., Imai T., Morita M.: Sublethal effects of tributyltin and triphenyltin on larvae of four species of marine gastropods, the abalone *Haliotis Madaka*, *H. Gigantea* and *H. Discus Discus* and the topshell *Batillus Cornutus* from Japan., 4th Int. Conf. Mar. Pollut. Ecotoxicol., Hong Kong, 2004.6

Kume G., Horiguchi T., Goto A., Isobe T., Shiraishi H., Morita M.: Sublethal effects of nonylphenol on fertilized eggs and larvae of marbled sole *Pleuronectes Yokohamae*, 4th International Conference on Marine Pollution and Ecotoxicology, Hong Kong, 2004.6

Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Ohta Y., Iguchi T., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Imposex induced by organotin compounds in gastropods: from molecular mechanism to population-level effects, 14th Symp. Roles Met. Biol. React., Biol. Med., Shizuoka, 2004.6

Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Endocrine disruption caused by organotin compounds in gastropods: from molecular mechanism to population-level effects, Jpn. Inst. Mar. Eng.(4th Meet. Res. Comm. Antifouling Paints), Tokyo, 2004.6

Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Endocrine disruption caused by organotin compounds in Japanese gastropods: Current status and the mode of action of organotin compounds, Int. Symp. Antifouling Paint & Marine Environment (InSAfE), Tokyo, 2004.6

Horiguchi T., Kojima M., Takiguchi N., Kaya M., Shiraishi H., Morita M.: Continued observation of disturbed reproductive cycle and ovarian spermatogenesis in the giant abalone, *Haliotis madaka*, from an organotin-contaminated site in Japan, 4th Int. Conf. Marine Pollution & Ecotoxicol., Hong Kong, 2004.6

Cho H.S., Seol S.W., Horiguchi T.: Less recovery from imposex in the rock shell, *Thais clavigera* and organotin pollution in Korea, Int. Symp. Antifouling Paint & Marine Environment (InSAfE), Tokyo, 2004.6

磯部友彦，金 東明，芹沢滋子，堀口敏宏，柴田康行，白石不二雄，森田昌敏，白石寛明：ノニルフェノール関連物質の東京湾への流入と湾内での挙動，第13回環境化学討論会，静岡，2004.7

Horiguchi T.: Evidence for population-level effects: The impacts of TBT and TPhT on mollusc populations, CREDO Cluster Workshop on Ecological Relevance of Chemically-Induced Endocrine Disruption in Wildlife, Exeter(U.K.), 2004.7

Horiguchi T., Shiraishi H., Cho H.S., Katsu Y., Ohta Y., Iguchi T., Morishita F., Matsushima O., Nishikawa T., Shiraishi F., Morita M., Nishikawa J.: Endocrine disruption caused by organotin compounds in gastropods: from molecular mechanism to population-level effects, Soc. Environ. Sci. Jpn. 2004., Nishinomiya, 2004.9

Horiguchi T.: The retinoid X receptor has an important role in the development of imposex caused by organotin compounds in gastropods, e. hormone symposium 2004, New Orleans (U.S.A.), 2004.10

Kume G., Horiguchi T., Goto A., Maruo N., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Investigation of possible endocrine disruption in marbled sole *Pleuronectes yokohamae* from Tokyo Bay, Japan, 25th Annu. Meet. North Am., Portland (U.S.A.), 2004.11

Kume G., Horiguchi T., Goto A., Kodama K., Shimizu T., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Effects of fishing pressure on the decline of marbled sole population in Tokyo Bay, Japan, 25th Annu. Meet. North Am., Portland (U.S.A.), 2004.11

Horiguchi T., Kojima M., Takiguchi N., Kaya M., Shiraishi H., Morita M., Imai T.: Continuing observation of endocrine disruption in abalone from an organotin-contaminated site of Japan, 25th Annu. Meet. North Am., Portland (U.S.A.), 2004.11

Kim D.M., Managaki S., Takada H., Serizawa S., Isobe T., Roh K.J., Horiguchi T., Shiraishi F., Shiraishi H.: Numerical simulation of chemical substances in Tokyo Bay using a coupled 3D hydrodynamic and ecotoxicological model, 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12

鈴木一寿, 磯部友彦, 堀口敏宏, 白石寛明: 初期リスク評価のための河川中および内湾中化学物質濃度予測モデルの開発, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

磯部友彦, 芹沢滋子, 西川智浩, 堀口敏宏, 森田昌敏, 白石寛明: 環境試料を用いたエストロンの嫌気分解, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

古田有希, 丸尾直子, 芹沢滋子, 磯部友彦, 堀口敏宏, 白石寛明, 森田昌敏: 環境水中ビスフェノールA測定用全自動EIA法の構築とその評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

芹沢滋子, 磯部友彦, 金 東明, 堀口敏宏, 白石寛明, 森田昌敏: 東京湾における PFOS(PERFLUOROOCTANE SULFONATE) および PFOA(PERFLUOROOCTANATE)の挙動, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

西川智浩, 堀口敏宏, 太田康彦, 白石寛明, 森田昌敏: イボニシ RXR 遺伝子の組織別発現量の解析, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

Cho H.S., Lee J.H., Seol S.W., Lee D.I., Kim H.Y., Lee J.K., Horiguchi T.: Effects of EDCs on flounder; *Paralichthys olivaceus*, by single and multi-exposure culture, 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12

堀口敏宏, 小嶋光浩, 嘉屋美由紀, 白石寛明, 森田昌敏: アワビ類における内分泌かく乱: 生殖周期のかく乱及び卵精巢の継続的観察と有機スズ汚染, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

堀口敏宏, 太田康彦, 西川智浩, 白石寛明, 森田昌敏: イボニシの生殖輸管形成過程と雄及びインポセックス間におけるその構造の組織学的同一性, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

久米 元, 堀口敏宏, 後藤晃宏, 児玉圭太, 白石寛明, 柴田康行, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾におけるマコガレイ資源の減少要因の究明: (1) 漁獲圧の影響評価, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

久米 元, 堀口敏宏, 後藤晃宏, 丸尾直子, 原 彰彦, 白石寛明, 柴田康行, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾におけるマコガレイ資源の減少要因の究明: (2) 内分泌かく乱の可能性, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

久米 元, 堀口敏宏, 後藤晃宏, 丸尾直子, 原 彰彦, 白石寛明, 柴田康行, 森田昌敏, 清水 誠: 東京湾におけるマコガレイ資源の減少要因の解明, 第20回全国環境研究所交流シンポジウム, つくば (国立環境研究所), 2005.2

堀口敏宏: 前鰓類 (海産巻貝類) の性及び生殖に関わる内分泌機構の解明に関する研究, 平成16年度内分泌かく乱化学物質等の作用メカニズムの解明等基礎的研究 研究発表会, 東京, 2005.3

Cho H.S., Seol S.W., Horiguchi T.: Less recovery from imposex and organotin pollution in the rock shell, *Thais clavigera* in Korea, 13th Int. Symp. on Pollutant Responses in Marine Organisms (PRIMO 13), Alessandria, 2005.6

堀口敏宏：有機スズ化合物による巻貝類の内分泌かく乱：分子メカニズムから個体群影響まで，第3回環境研究機関連絡会成果発表会，つくば，2005.7

芹澤滋子，磯部友彦，金 東明，堀口敏宏，白石寛明，森田昌敏：東京湾及び流入河川におけるフェノール性内分泌かく乱化学物質のモニタリング，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9

西川智浩，堀口敏宏，太田康彦，白石寛明，森田昌敏：トリフェニルスズに曝露されたイボニシの各組織におけるRXR 遺伝子の発現誘導，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9

羽田野泰彦，池上昌弘，平井慈恵，小塩正朗，森田昌敏，水上春樹，鎌迫典久：メダカピテロジェニンを指標とした環境中エストロジェン作用物質モニタリング法の提案と環境教育への応用，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9

堀口敏宏，太田康彦，趙 顯書，白石寛明，森田昌敏：イボニシにおけるインボセックスの再評価：輸精管順位と卵嚢腺の開裂，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9

久米 元，堀口敏宏，丸尾直子，原 彰彦，白石寛明，柴田康行，森田昌敏，清水 誠：東京湾におけるマコガレイ資源の減少要因の究明：(3)観察された内分泌かく乱，日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9

Kume G., Horiguchi T., Kodama K., Maruo N., Hara A., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Determination of the factors to cause the population decline of marbled sole *Pleuronectes yokohamae* in Tokyo Bay: Investigations on possible adverse effects by environmental chemicals, 6th Int.Symp. on Flatfish Ecology: Habitats in relation to recruitment variability-Generation of future direction-, Maizuru, 2005.10

堀口敏宏：有機スズ化合物による巻貝類の内分泌かく乱：分子メカニズムから個体群影響まで，フォーラム2005 衛生薬学・環境トキシコロジー，徳島，2005.10

Kodama K., Horiguchi T., Kume G., Nagayama S., Shimizu T., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Elucidation of the factors affecting the stock-size decline of the Japanese mantis shrimp *Oratosquilla oratoria* in Tokyo Bay: (1) Effects of hypoxia on the early life history, Yokohama International Workshop for the Revival of the Tokyo Bay Ecosystems Yokohama, 2005.11

Kodama K., Horiguchi T., Kume G., Nagayama S., Shimizu T., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Hypoxia restricts recruitment of the stomatopod *Oratosquilla oratoria* in Tokyo Bay, Japan., SETAC, North America 26th Annu. Meet., Baltimore, 2005.11

Nishikawa T., Horiguchi T., Ohta Y., Shiraishi H., Morita M.: Analysis of the involvement of retinoid X receptor with imposex caused by organotins in gastropods, SETAC, North America 26th Annu. Meet., Baltimore (U.S.A.), 2005.11

Kume G., Horiguchi T., Maruo N., Hara A., Shiraishi H., Shibata Y., Morita M., Shimizu M.: Adverse effects of environmental chemicals to the reproduction of marbled sole *Pleuronectes yokohamae* in Tokyo Bay, Yokohama International Workshop for the Revival of the Tokyo Bay Ecosystems, Yokohama, 2005.11

Horiguchi T., Shiraishi H., Ohta Y., Nishikawa T., Shiraishi F., Nishikawa J., Morita M.: Endocrine disruption caused by organotins in gastropods: from molecular mechanism to field assessment., SETAC North America 26th Annu. Meet., Baltimore, 2005.11

Horiguchi T., Ochiai S., Yamaguchi A., Kume G., Kodama K., Shibata Y., Shiraishi H., Morita M., Shimizu M.: Temporal changes of species composition and biomass of benthic community in Tokyo Bay, Japan, Yokohama International Workshop for the Revival of the Tokyo Bay Ecosystems, Yokohama, 2005.11

堀口敏宏：化学物質規制政策，科学技術社会論学会第4回年次研究大会，名古屋，2005.11

堀口敏宏，落合晋作，久米 元，児玉圭太，柴田康行，白石寛明，森田昌敏，山口敦子，清水 誠：東京湾における底棲魚介類の種組成と現存量の変遷，平成18年度日本水産学会大会，高知，2006.3

三森文行，熊谷 恵，山根一祐：極短エコータイム STEAM 法を用いる脳代謝機能評価法の構築，第29回日本磁気共鳴医学会，つくば，2001.9

- 三森文行, 熊谷 恵, 山根一祐: ^1H NMR を用いる脳代謝機能評価法の研究, 第40回 NMR 討論会, 京都, 2001.11
- 三森文行: 高磁場 MRI の利点と難点, 応用物理学学会/日本医学物理学会合同シンポジウム, つくば, 2002.2
- 三森文行: 「最新技術は何を可能にするか」超高磁場のメリット, デメリット, 第7回 NMR マイクロイメージング研究会シンポジウム, 東京, 2002.7
- 三森文行, 高屋展宏: 4.7Tesla 人体機における $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ 2核種局在化スペクトル同時測定法の開発, 第30回日本磁気共鳴医学会, 東京, 2002.9
- 三森文行, 高屋展宏: 4.7Tesla 人体用 MRI における多核種多チャンネル同時測定法の構築, 第41回 NMR 討論会, 東京, 2002.11
- 三森文行: 高磁場 MRI がもたらすもの, 第32回日本神経放射線学会, つくば, 2003.2
- Nakashima Y., Mitsumori F.: Self-diffusion of H_2O molecules in water-rich saponite gels: Effects of bound H_2O layers, Euroclay 2003, Modena, 2003.6
- 三森文行: 超強磁場 MRI を用いる生体機能評価とその環境科学への応用, 「1GHz 級 NMR の化学研究利用の展望」講演会 (日本化学会), 東京, 2003.7
- 山口雅之, 三森文行, 渡邊英宏, 高屋展宏: 高磁場装置を用いたラット精巣における *in vivo* ^1H MRS と MRI 測定法の最適化, 第31回日本磁気共鳴医学会大会, 富士吉田, 2003.9
- 三森文行, 高屋展宏, 渡邊英宏: 4.7Tesla 人体機における $^1\text{H}/^{31}\text{P}/^{13}\text{C}$ 3核種局在化スペクトル同時測定法の開発, 第31回日本磁気共鳴医学会大会, 富士吉田, 2003.9
- 三森文行: 4.7T MRI の特性と運用, 第31回日本磁気共鳴医学会大会, 富士吉田, 2003.9
- 三森文行, 高屋展宏, 渡邊英宏: 4.7T 人体用 MRI における $^1\text{H}/^{31}\text{P}/^{13}\text{C}$ 局在化スペクトル同時測定法, 第42回 NMR 討論会, 吹田, 2003.11
- 三森文行: 人体用高磁場 MRI の挑戦, 第42回 NMR 討論会, 吹田, 2003.11
- 吉留英二, 中島 巖, 池平博夫, 三森文行, 棚田修二, 佐々木康人: TEM コイルの試作, 第424回日本医学放射線学会関東地方会, 東京, 2003.12
- Mitsumori F.: Anatomical imaging and multinuclear localized spectroscopy at 4.7T, Workshop on High Field MRI, Tsukuba, 2004.5
- Mitsumori F.: Multinuclear localized spectroscopy (TRINITY) in human brain at 4.7T, Varian User's Meet. at ISMRM 2004, Kyoto, 2004.5
- 山口雅之, 三森文行, 渡邊英宏, 高屋展宏: ラット精巣局在化 ^1H MR Spectroscopy 脂質信号抑制によるアミノ酸代謝物検出の改善, 第9回 NMR マイクロイメージング研究会, つくば, 2004.7
- 三森文行: 人体用高磁場 MRI, 第9回 NMR マイクロイメージング研究会, つくば, 2004.7
- 三森文行, 高屋展宏, 渡邊英宏: アルコール摂取前後のヒト脳 ^1H ^{31}P スペクトルの変化, 第32回日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9
- 三森文行, 高屋展宏, 渡邊英宏: 4.7T MRI における多核種局在化スペクトル同時測定法 —ヒト脳のアルコール摂取前後の変化—, 第43回 NMR 討論会, 東京, 2004.11
- Mitsumori F., Watanabe H., Takaya N.: High field MRIS for the analysis of metabolic process in the human brain, PACIFICHEM 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, 2005.5
- 三森文行: 高磁場 MRI で見るヒト脳の形態, 機能, 代謝, 第124回構造活性フォーラム2005「脳科学研究と創薬の接点を見る」, 豊中, 2005.6
- 三森文行: 高磁場 MRI を用いるヒト脳の観察—形態, 機能, 代謝, 第124回ブレインサイエンスセミナー, つくば, 2005.6
-

Yamaguchi M., Mitsumori F., Watanabe H., Takaya N., Minami M.: Visualization of seminiferous tubules of rat testes by high resolution MR imaging, 8th Intl. Conference on Magnetic Resonance Microscopy, Utsunomiya, 2005.8

三森文行, 高屋展宏, 渡邊英宏: 水信号を内部標準とするヒト脳¹H MRS スペクトルの絶対定量法, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.8

三森文行, 渡邊英宏, 高屋展宏, 南 学: 精巣 *in vivo* ¹H MRS: 造精障害モデル動物における代謝物ピーク強度の変化に関する検討, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.8

山口雅之, 三森文行, 渡邊英宏, 高屋展宏, 南 学: 造精障害モデル動物における代謝物ピーク強度の変化に関する検討, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.9

三森文行: MRI によるヒト脳の定量評価, 筑波大学精神医学研究会, つくば, 2005.10

Mitsumori F., Watanabe H., Takaya N.: Development of a fully-adiabatic spin echo imaging sequence and its application to T2 mapping in the human brain at 4.7T, The 44th Annu. Meet. of the NMR Soc. of Jpn. and The 1st Asia-Pacific NMR Symposium, Yokohama, 2005.11

三森文行: 4.7T MRI を用いるヒト脳の多核種同時計測, 第3回超電導応用研究会シンポジウム, つくば, 2005.12

Yamamoto E., Shimada A., Morita T., Yasutake A., Yoshida M., Nishimura N., Suzuki J.S., Satoh M., Tohyama C.: Localization and role of placental metallothioneins as a barrier against maternal to fetal transfer of mercury, Soc. Toxicol. 40th Annu. Meet., San Francisco, 2001.3

Iseki N., Masunaga S., Morita M.: Distribution of toxic PCDD, PCDFs and dioxin-like PCBs in eggs of cormorant from Japan, Soc. Environ. Toxicol. Chem. 23rd Annu. Meet., Salt Lake City(Utah, U.S.A), 2002.11

渡邊清彦, 井関直政, 益永茂樹, 大井悦雄, 高菅卓三, 森田昌敏: カワウ (*Phalacrocorax carbo*) 組織における有機臭素化合物, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.12

Iseki N., Iizuka T., Hayama S., Masunaga S., Morita M.: Body distribution and absorption of toxic PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in Great Cormorants from Japan, Soc. Environ. Toxicol. Chem. Eur. 13th Annu. Meet. Hamburg, 2003.5

井関直政, 黒木広明, 益永茂樹, 森田昌敏: カワウ *Phalacrocorax carbo* における PCB 代謝物の分析と残留レベル - I. PCB 水酸化代謝物, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

井関直政, 原口浩一, 益永茂樹, 森田昌敏: カワウ *Phalacrocorax carbo* における PCB 代謝物の分析と残留レベル - II. PCB メチルスルホン化代謝物, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6

Sadamatsu M., Imai H., Xu X., Nakagami R., Tsunashima K., Morita M., Kita Y., Nishimura S., Matsuoka N., Kato N.: FK506 is neuroprotective in trimethyltin-induced hippocampal injury, 6th IBRO World Cong. Neurosci., Prague(Czech), 2003.7

Watanabe K., Takemori H., Abe M., Iseki N., Masunaga S., Ohi E., Takasuga T., Morita M.: Polybrominated -dibenzo-*p*-dioxins (PBDDs), -dibenzo furans (PBDFs), -biphenyls (PBBs), and -diphenyl ethers (PBDEs) in common cormorant (PHALACROCORAX CARBO) from Japan, 23rd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2003), Boston, 2003.8

渡邊清彦, 井関直政, 嶽盛公昭, 大井悦雅, 高菅卓三, 森田昌敏: カワウ(*Phalacrocorax carbo*)組織中の残留性有機塩素化合物と有機臭素化合物, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

井関直政, 黒木広明, 原口浩一, 森田昌敏: カワウにおける PCB および PCB 代謝物の残留レベル, 日本内分泌かく乱化学物質学会, 第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

川口真以子, 齋田栄里奈, 藤平篤志, 渡辺 元, 田谷一善, 篠田元扶, 森田昌敏, 今井秀樹: Pentachlorophenol あるいは Butyl Benzyl Phthalate を慢性曝露された成熟ラットのストレス応答および甲状腺機能, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

Iseki N., Kuroki H., Haraguchi H., Morita M.: Residue levels of polychlorinated biphenyls (PCBs), hydroxylated PCBs and methylsulfonyl PCBs in Great Cormorants from Japan, China-Jpn. Joint Symposium on Environmental Chemistry, Beijing(China), 2004.10

松本幸一郎, 井関直政, 亀田洋, 奥村為男, 森田昌敏, 塩崎卓哉: 各誘導体化試薬による水酸化 PCBs のメチルエーテル誘導体化効率について, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

柳澤利枝, 高野裕久, 定金香里, 市瀬孝道, 井上健一郎, 吉川敏一: PM2.5気管内投与が細菌毒素に関連する肺傷害に及ぼす影響, 第42回大気環境学会年会, 北九州, 2001.10

柳澤利枝, 高野裕久, 井上健一郎, 市瀬孝道, 定金香里, 吉川敏一: エンドトキシン(LPS)による肺内サイトカイン, ケモカイン産生にディーゼル排気微粒子(DEP)の構成成分が及ぼす影響, 第14回日本アレルギー学会春期臨床大会, 幕張, 2002.3

柳澤利枝, 高野裕久, 定金香里, 市瀬孝道, 井上健一郎, 小林隆弘: PM2.5, DEP の構成成分による傷害性の相違について 第43回大気環境学会年会, 府中, 2002.9

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 高野裕久: 卵白アルブミンによる喘息モデルに大気中微小粒子成分9, 10フェナントラキノンが及ぼす影響について, 第53回日本アレルギー学会総会, 岐阜, 2003.10

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎, 高野裕久: 大気中微小粒子に含まれる9,10-フェナントラキノンが卵白アルブミン誘発マウス喘息モデルに及ぼす影響, 第74回日本衛生学会総会, 東京, 2004.3

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎, 高野裕久: 大気中微小粒子に含まれる1,2-ナフトキノンが卵白アルブミン誘発マウス喘息モデルに及ぼす影響, 第74回日本衛生学会総会, 東京, 2004.3

柳澤利枝, 高野裕久, 桜井美穂, 井上健一郎, 日吉孝子, 市瀬孝道, 定金香里, 早川和一: マウス喘息モデルに対するディーゼル排気微粒子(DEP)構成成分の影響, 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会, 前橋, 2004.5

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎, 高野裕久: 卵白アルブミンによる喘息モデルマウスに大気中微小粒子成分1,2-ナフトキノンが及ぼす影響について, 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会, 前橋, 2004.5

柳澤利枝, 高野裕久, 井上健一郎, 吉田成一, 武田 健, 吉川敏一: ディーゼル排気微粒子がエンドトキシン誘発性急性肺傷害に及ぼす影響に関する cDNA マイクロアレイ解析, 第45回日本大気環境学会年会, 秋田, 2004.10

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 定金香里, 柳澤利枝, 井上健一郎, 高野裕久: OVA 感作アレルギーに対する大気中微小粒子成分1,2-ナフトキノンの修飾効果, 第45回日本大気環境学会年会 秋田, 2004.10

柳澤利枝, 高野裕久, 桜井美穂, 井上健一郎, 日吉孝子, 定金香里, 市瀬孝道, 唐 寧, 早川和一: マウス喘息モデルに対するディーゼル排気微粒子(DEP)構成成分の影響2, 第54回日本アレルギー学会総会, 横浜, 2004.11

日吉孝子, 熊谷嘉人, 戸村成男, 市瀬孝道, 柳澤利枝, 井上健一郎, 高野裕久: 卵白アルブミンによる喘息モデルに大気中微小粒子成分1,2-ナフトキノンが及ぼす影響について, 第54回日本アレルギー学会総会, 横浜, 2004.11

柳澤利枝, 高野裕久, 井上健一郎, 桜井美穂, 植木尚子, 日吉孝子, 市瀬孝道, 定金香里, 早川和一: ディーゼル排気微粒子(DEP)のアレルギー性気道炎症増悪効果に関する cDNA マイクロアレイ解析, 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岡山, 2005.6

井上健一郎, 柳澤利枝, 桜井美穂, 植木尚子, 小田俊男, 田村弘志, 高野裕久: ディーゼル排気微粒子の経気道曝露は肺炎に関連する血管内皮傷害を増悪する, 第46回大気環境学会年会, 名古屋, 2005.9

Yonemoto J., Ichiki T., Tohyama C.: Reproductive effects of offspring exposed maternally to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and association of the effects with the body burdens in dams and fetuses / pups in Long-Evans rat, Soc. Toxicol. 40th Annu. Meet., San Francisco, 2001.3

Yonemoto J., Nishimura N., Yokoi C., Takeuchi Y., Tohyama C.: Hypothyroxinemia at weaning is attributed to lactational exposure but not *in utero* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin Holtzman rats, 22nd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2002), Barcelona, 2002.8

竹内陽子, 遠山千春, 宮原裕一, 横井千紗子, 米元純三, 前田秀一郎, 西村典子: トランスサイレチン欠損マウスを用いたダイオキシン/ポリ塩素化ビフェニルの作用メカニズム 1. 血清および肝臓レチノイド量への影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第5回研究発表会, 広島, 2002.11

Yonemoto J., Nishimura N., Yokoi C., Takeuchi Y., Tohyama C.: Lactational rather than in utero exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin caused hypothyroxinemia at weaning of Holtzman rats., 5th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Hiroshima, 2002.11

遠山千春, 米元純三, 西村典子: 齧歯類の甲状腺組織と機能に及ぼすダイオキシンのかく乱作用, 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 2002.12

遠山千春, 米元純三, 竹内陽子, 横井千紗子, 宮原裕一, 西村典子: ダイオキシンおよびポリ塩素化ビフェニルのレチノイド代謝への作用メカニズム, 第73回日本衛生学会, 大分 2003.3

米元純三, 西村典子, 横井千紗子, 竹内陽子, 遠山千春: ダイオキシンおよびポリ塩素化ビフェニルの甲状腺ホルモンへの影響とそのメカニズム, 第73回日本衛生学会, 大分, 2003.3

Yonemoto J., Inouye M., Nagata R., Takei T., Tohyama C.: Exposure of male Long-Evans rats to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using loading-dose/maintenance-dose regimen does not alter the sex ratio of their offspring, 23rd Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2003), Boston, 2003.8

Fujita H., Mitsushashi T., Yonemoto J., Takahashi T., Kosaki K.: Microarray analysis of mouse forebrain gene expression after TCDD exposure, The 53rd Annu. Meet. Am. Soc. Human Genetics, Los Angeles, 2003.11

米元純三, 井上 稔, 永田良一, 武井貞治, 遠山千春: 雄性ラットへのダイオキシン曝露が仔の性比に及ぼす影響, 日本内分泌かく乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 2003.12

米元純三, 遠山千春: 動物実験からみたダイオキシン類のリスク評価, 2004年度日本リスク研究学会第17回春期講演シンポジウム, 東京, 2004.6

Yonemoto J., Shiizaki K., Uechi H., Sone H., Masuzak Y., Koizumi A., Matsumura T., Morita M.: CYP1A1 expression in breast milk cells of Japanese population, 24th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs(Dioxin 2004), Berlin, 2004.9

生月弓子, 高井 泰, 竹内 亨, 武谷雄二, 今村 宏, 幕内雅敏, 宮原裕一, 米元純三, 遠山千春, 堤 治: ヒト胆汁中ダイオキシン類の検出と胆道系悪性腫瘍との関連, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

米元純三, 椎崎一宏, 上地博人, 曾根秀子, 増崎優子, 小泉敦子, 松村 徹, 森田昌敏: 母乳中の細胞における CYP1A1 の発現とダイオキシン類濃度, 日本内分泌かく乱化学物質学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

Tsutsumi O., Ikezuki Y., Takai Y., Takeuchi T., Kamei Y., Osuga Y., Taketani Y., Imamura H., Makuuchi M., Yamada N., Miyabara Y., Yonemoto J., Tohyama C.: Comparison of dioxin concentrations in various human biological fluids, 25th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs, DIOXIN 2005, Toronto, 2005.8

Yonemoto J., Uechi H., Shizaki, K., Takeuchi Y., Sone H., Toyoshiba H., Yamazaki S., Masuzaki Y., Koizumi A., Matsumura T., Morita M.: PCDD/Fs, coplanar PCBs and PCBs in breast milk of Japanese mothers, 25th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs, DIOXIN 2005, Toronto, 2005.8

Hojo R., Kakeyama M., Yonemoto J., Tohyama C.: Gestational exposure to 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153) impairs learning performance in rat offspring., 25th Int. Symp. Halogenat. Environ. Org. Pollut. POPs, DIOXIN 2005, Toronto, 2005.8

米元純三, 上地博人, 曾根秀子, 竹内陽子, 椎崎一宏, 豊柴博義, 山崎 新, 増崎優子, 小泉敦子, 松村 徹, 森田昌敏: 母乳中のダイオキシン類濃度と食事との関係, 日本内分泌かく乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行: 4.7Tesla MRI 装置を用いた2D constant time COSY によるピーク分解能の向上, 第31回日本磁気共鳴医学会大会, 富士吉田, 2003.9

渡邊英宏: MRI の基礎, 第31回日本磁気共鳴医学会大会, 富士吉田, 2003.9

- 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行: 4.7T 人体用 MRI を用いた 2D constant time COSY によるピーク分解能の向上, 第42回 NMR 討論会, 吹田, 2003.11
- 渡邊英宏: MRI の基礎 ~T1, T2パルスシーケンス画像化法, 第9回つくば MR 懇話会, つくば, 2003.11
- 渡邊英宏: MRI の基礎 いかにデータを画像化するか, 第5回若手 NMR 研究会, 箱根, 2004.6
- 高屋展宏, 渡邊英宏, 三森文行: 4.7T におけるヒト脳3D MDEFT 測定の最適化, 第32回日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9
- 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行: 4.7T での局所励起 2D CT COSY 法による人脳内のグルタミン酸, グルタミン, GABA の同時計測, 第32回日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9
- 渡邊英宏: カテゴリカルコース MRI の基礎 k 空間と画像コントラスト, 第32回日本磁気共鳴医学会大会, 大津, 2004.9
- 高屋展宏, 渡邊英宏, 三森文行: 4.7 T におけるヒト脳3次元 T1強調画像測定の最適化, 第43回 NMR 討論会, 東京, 2004.11
- 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行: 局所励起 CT-COSY による人脳内の興奮性および抑制性の神経伝達物質の同時計測, 第43回 NMR 討論会, 東京, 2004.11
- 高屋展宏, 渡邊英宏, 三森文行: 高磁場4.7 T における3次元 T1強調画像の組織分画法, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.8
- 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行: ヒト脳内のグルタミン酸, GABA, グルタミンの同時計測 第二報, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.9
- 渡邊英宏: カテゴリカルコース MRI の基礎 k 空間と画像コントラスト, 第33回日本磁気共鳴医学会大会, 東京, 2005.9
- Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F.: Simultaneous detection of glutamate GABA and glutamine in the human brain at 4.7 T using a localized 2D CT-COSY with an ISIS pulse, The 44th Annu.Meet.NMR Soc.Jpn. and The 1st Asia-Pacific NMR Symposium, Yokohama, 2005.11
- Takaya N., Watanabe H., Mitsumori F.: Brain tissue segmentation on the 3DMDEFT image obtained at 4.7 T, The 44th Annu. Meet. of the NMR Soc. of Jpn. and The 1st Asia-Pacific NMR Symposium, Yokohama, 2005.11
-

REPORT OF SPECIAL RESEARCH FROM
THE NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES, JAPAN

国立環境研究所特別研究報告
SR-71-2006

平成 18 年 12 月 28 日発行

編 集 国立環境研究所 編集委員会

発 行 独立行政法人 国立環境研究所

〒305-8506 茨城県つくば市小野川 16 番 2

電話 029-850-2343 (ダイヤルイン)

印 刷 前田印刷株式会社筑波支店

〒305-0033 茨城県つくば市東新井 14-3

Published by the National Institute for Environmental Studies
16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8506 Japan
December 2006

無断転載を禁じます

