

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00630

研究課題名(和文) 河川水汚染医薬品の生物影響解明に向けた薬理学・生物学・環境学的アプローチの統合

研究課題名(英文) Integration of pharmacological, biological, and environmental approaches to elucidate the ecotoxicological impacts of pharmaceutical pollution in river water

研究代表者

井原 賢 (Ihara, Masaru)

高知大学・教育研究部自然科学系農学部門・准教授

研究者番号：70450202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、甲殻類の受容体およびトランスポーターに対する医薬品の影響を調査しました。ミジンコとクルマエビの複数のトランスポーターと受容体遺伝子をクローニングし、細胞試験で抗うつ薬がミジンコSERTを強く阻害することを確認しました。また、ミジンコとクルマエビを用いた毒性試験で、特定の医薬品が遊泳阻害や繁殖抑制を引き起こすことが明らかになりました。さらに、下水中の医薬品がミジンコSERTを強く阻害することが示され、甲殻類が環境中の医薬品に敏感であることが示唆されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでにホルモン作用を持つ医薬品や解熱鎮痛剤、抗生物質等の医薬品の生態系への影響は研究されてきた。しかし市販医薬品の半数を占める神経細胞に作用する医薬品の影響は研究されていなかった。本研究はミジンコとクルマエビのGPCRとSERTが医薬品によって阻害を受けることを世界で初めて実証しており、生態毒性学分野での学術的意義は非常に大きい。さらに、曝露試験によってミジンコとクルマエビの行動、繁殖が異常を示す結果も得られており、生物多様性の保全を考える上で環境中の汚染医薬品の削減の重要性を示す成果として社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the effects of pharmaceuticals on crustacean receptors and transporters. Genes for multiple transporters and receptors in *Daphnia* and *Marsupenaeus japonicus* were cloned, and cell assays confirmed that antidepressants strongly inhibit *Daphnia* SERT. Toxicity tests using *Daphnia* and *Marsupenaeus japonicus* revealed that specific pharmaceuticals cause swimming inhibition and reproductive suppression. Additionally, it was shown that pharmaceuticals in wastewater strongly inhibit *Daphnia* SERT, suggesting that crustaceans are highly sensitive to environmental pharmaceuticals.

研究分野：環境毒性学

キーワード：医薬品 GPCR モノアミントランスポーター ミジンコ クルマエビ 下水 行動異常 薬理活性

1. 研究開始当初の背景

1990年代後半からのいわゆる環境ホルモンの研究は、水環境中に極低濃度で存在する化学物質が水生生物の性決定や繁殖に影響を及ぼすことを明らかにした。その延長線上に、日常生活で使用されている医薬品の生態系影響がある。人が服用した医薬品は尿尿とともに下水処理場へ流入し、下水処理を経た後に河川等の水系へ放出されることが、質量分析器を用いた調査によって世界各地で明らかとなっている。日本では公害の反省に立って、工業用の化学物質や農薬について製造段階で人や生態系への毒性を試験する制度や水質環境基準が整備されてきたが、人間の医薬品については生態系保護の行政対応が遅れている。一方 EU では既に新規開発医薬品の環境影響評価を行うことが義務付けられているが、高濃度で短期間曝露した場合の水生生物の致死性などの評価であり、長期にわたる低濃度曝露での生態系への影響は見逃されてきた。人の処方医薬品の半数(高血圧治療薬、抗アレルギー薬、血管拡張剤、抗うつ薬など)はモノアミンとよばれる神経伝達物質の作用を阻害するよう作られているので、水生生物の繁殖や行動、環境応答の異常が懸念される。特に食物連鎖を支える甲殻類の種類や数が減少すると水生生態系が破壊される懸念がある。医薬品の使用量は世界的な人口増加、高齢化の進展、経済の発展に伴い確実に増加する。人健康と水生生態系の保護を将来にわたって両立するためには、甲殻類への汚染医薬品の影響評価は避けて通れない。

モノアミンとよばれる一連の神経伝達物質の作用を阻害する医薬品は、細胞膜上の G タンパク連結型受容体(GPCR)やトランスポーター(以下、モノアミン受容体と表記)に結合して阻害する。ヒスタミン受容体やドーパミン受容体等のモノアミン受容体はヒトだけでなく昆虫等の無脊椎動物も持っている。カイコにドーパミン受容体を阻害する医薬品を与えると摂食量が減る(太田、蚕糸・昆虫バイオテック, 2011)。ミツバチでは神経細胞だけでなくオスの生殖器官でもドーパミン受容体が発現し機能している(Matsushima, J. Insect Physiol. 2018)。エビやカニ、ミジンコ等の甲殻類もモノアミン受容体を持っている(公共データベース GenBank)。

甲殻類は藻類を摂取するとともに魚の餌となり食物連鎖を支える貴重な種である。甲殻類の減少は水域の生態系を破壊する可能性がある。この結果は生物多様性の喪失にとどまらず、食糧資源の枯渇を引き起こす。エビやカニではヒトのモノアミン受容体と相同性の高い受容体がゲノム上に存在している。これらはサイナス腺という内分泌腺から分泌される様々な神経伝達物質の受容体であると考えられているが、in vitro のアッセイ系(細胞試験)が整備されていないため、甲殻類のモノアミン受容体の役割は不明なままである。

ミジンコは環境の変化や化学物質による水質汚染に非常に敏感なので、経済協力開発機構(OECD)が定める生物を用いた化学物質の評価ガイドラインにもミジンコを用いた毒性試験が定められている。化学物質による繁殖阻害や遊泳阻害を調べる毒性試験である。また、環境依存的な生殖方法の変化がよく研究されている。ミジンコは水環境を汚染する医薬品が繁殖や行動・環境応答にどう影響するか研究するための良いモデル生物である。

2. 研究の目的

本研究は「水環境を汚染する医薬品の濃度は、甲殻類の繁殖・行動・環境応答を攪乱するレベルが否か明らかにし、下水処理で要求される除去レベルを提示する」ことを目的とした。

3. 研究の方法

1) 甲殻類受容体の細胞試験法の開発、医薬品が阻害する受容体の同定

最初に甲殻類受容体の機能解析のための薬理的な細胞試験法を開発する。対象とする受容体は5種類:ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体、アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体、セロトニントランスポーター。日本で市販されている GPCR 標的薬・抗うつ薬の標的である受容体から選定した。

対象とする甲殻類は、広く日本の河川や湖沼に生息する双殻目のミジンコ(*Daphnia pulex*)と、クルマエビ(*Marsupenaeus japonicus*)とした。生物の組織は分担研究者の豊田が水産試験場等から入手した。分担研究者の宮川を中心に RNAseq (次世代シーケンサーを用いて mRNA の配列情報を取得し、得られたリード配列から遺伝子配列を構築)を行った。そして公共の遺伝子配列データベース(GenBank)の情報を利用して甲殻類のモノアミン受容体の遺伝子を単離した。得られた受容体遺伝子を発現するプラスミドを作成し、研究代表者の井原が既に保有する TGF α shedding アッセイとトランスポーター阻害アッセイに活用した。

GPCR 標的薬・抗うつ薬の 50 種類を細胞試験して受容体ごとに、どの医薬品がどれくらいの阻害活性を持つのか定量した。生物種ごとの受容体の反応の違い(種差)も把握した。

2) ミジンコ曝露試験、医薬品の影響濃度の把握

イ)の細胞試験の結果から、活性の強い医薬品を優先的に曝露試験する。ミジンコ(*D. pulex* WTN6 系統)とオオミジンコ(*D. magna* NIES 系統)を用いて serotonin, fluoxetine, sertraline, dopamine, amitriptyline, chlorpromazine, mirtazapine, niclosamide に対する急性毒性試験(OECD TG202)と繁殖試験(OECD TG211)を実施した。遊泳阻害と繁殖、そして生まれてくる仔

虫のオスの出現割合の増加による幼若ホルモン作用の検出に加え、今回の試験では WTN6 系統を用いることでオスの出現割合の減少による抗幼若ホルモン作用の検出を目的とした。

3) 細胞試験による下水の医薬品濃度の測定

近畿地方の 3 下水処理場で採水し、固相抽出によって医薬品成分を濃縮してミジンコ SERT を用いたトランスポーター阻害アッセイで医薬品活性を測定した。水試料の IC_{20} (最大蛍光基質取り込み量を 20%減少させた相対濃縮係数) を濃度-反応曲線から算出した。トランスポーター阻害アッセイで実測した水試料の阻害活性値は fluvoxamine 等量値として表した。

4. 研究成果

1) 甲殻類受容体の細胞試験法の開発、医薬品が阻害する受容体の同定

ミジンコ (*Daphnia pulex*) のセロトニントランスポーター (SERT) とドーパミントランスポーター (DAT) の遺伝子のクローニングに成功した。また、クルマエビ (*Marsupenaeus japonicus*) の SERT、(ノルエピネフリントランスポーター) NET、DAT、ムスカリン性アセチルコリン受容体 (CHRM)、ドーパミン受容体 (DAR) 1、DAR2、アドレナリン受容体 (ADR) 1、ADR2、のクローニングにも成功した。一方で、甲殻類には脊椎動物のヒスタミン受容体 (HRH) に相同な GPCR 遺伝子は見出せなかった。

得られた受容体遺伝子を発現するプラスミドを作成し、研究代表者の井原が既に保有するトランスポーター阻害アッセイ (トランスポーターの細胞試験) に活用した。この結果、ミジンコの SERT は内因性のアゴニストであるモノアミンとの反応が感度良く検出できた。また、fluvoxamine、paroxetine、escitalopram、citalopram、clomipramine、amitriptyline、duloxetine などの抗うつ薬がミジンコの SERT を強く活性化することも確認した。Fluvoxamine は一番高い阻害活性 (IC_{50} : 4.7×10^{-8} M) を示した。つまり人が使用する抗うつ薬でミジンコのトランスポーターが実際に阻害を受けることを、世界で初めて明らかにした。ヒトや魚の SERT との反応性の相違が明らかとなった。

一方で、ミジンコの DAT やクルマエビの SERT は内因性のアゴニストであるモノアミンとの反応が感度良く検出できなかった。

TGF α shedding アッセイにより、クルマエビの CHRM は loratadine (HRH アンタゴニスト)、domperidone、haloperidol、sulpiride (以上、DAR アンタゴニスト)、solifenacin (CHRM アンタゴニスト)、clomipramine、trazodone (以上、SERT アンタゴニスト) で阻害されることを確認した。

2) ミジンコ曝露試験、医薬品の影響濃度の把握

ミジンコ (*D. pulex* WTN6 系統) とオオミジンコ (*D. magna* NIES 系統) を用いて serotonin、fluoxetine、sertraline、dopamine、amitriptyline、chlorpromazine、mirtazapine、niclosamide に対する急性毒性試験 (OECD TG202) と繁殖試験 (OECD TG211) を実施した。遊泳阻害と繁殖、そして生まれてくる仔虫のオスの出現割合の増加による幼若ホルモン作用の検出に加え、今回の試験では WTN6 系統を用いることでオスの出現割合の減少による抗幼若ホルモン作用の検出を目的とした。WTN6 系統は長日条件 (14 時間明: 10 時間暗) ではメスの仔虫を、短日条件 (10 時間明: 14 時間暗) ではオスの仔虫を産生することから、WTN6 系統を用いた試験はこの長日条件と短日条件の 2 条件で実施した。NIES 系統は長日条件で実施した。今回の曝露試験では serotonin、fluoxetine、sertraline、dopamine の 4 物質は急性毒性試験による遊泳阻害は確認できなかった。NIES 系統を用いた繁殖試験ではこの 4 物質の曝露による高濃度区では試験期間中に産まれた仔虫総数が増加する傾向が見られた一方で、WTN6 系統の 2 条件間ではそのような傾向は観察されなかった。また、amitriptyline、chlorpromazine、mirtazapine、niclosamide のうち、mirtazapine と niclosamide はそれぞれ 7.6×10^{-6} と 6.2×10^{-7} μ M 以上で遊泳阻害及び繁殖の著しい抑制がみられた。amitriptyline と chlorpromazine についても曝露濃度依存的に産まれた仔虫総数が減少した。今回使用した 8 物質については幼若ホルモン作用と抗幼若ホルモン作用は検出されなかった。トランスポーター阻害アッセイでの試験結果では、mirtazapine はミジンコ SERT を阻害しなかった。よって mirtazapine による遊泳阻害と繁殖の抑制は、SERT を介さない経路での影響の可能性が考えられる。

また、クルマエビのゾエア幼生を用いて 4 化学物質 (dopamine、acetylcholine、chlorpromazine、norquetiapine) に毒性試験を実施した。クルマエビは孵化直後のノープリウス幼生から 5 回脱皮後にゾエア幼生 (stage 1) となり、その脱皮を 2 回繰り返してミス幼生へと変態する。本試験ではエンドポイントとしてゾエア幼生の生存率、脱皮率、そして遊泳行動阻害を設定して各物質 4 濃度区 (公比 2) で実施した。対称群では試験開始後 48 時間で全個体がゾエア stage 2 に脱皮成長し、試験開始後 72 時間で半数以上がゾエア stage 3 に脱皮成長した。dopamine と acetylcholine は最高濃度区 (2.2×10^{-6} 、 2.8×10^{-5} μ M) においても対象群と変わらない結果であった。一方で、chlorpromazine と norquetiapine はそれぞれ 7.2×10^{-7} と 4.0×10^{-6} μ M 以上で 24 時間後には遊泳行動をほとんどしなくなる行動異常を示し、試験開始後 72 時間後ではそれぞれ最少濃度区 (2.8×10^{-7} 、 4.0×10^{-6} μ M) においても対象群と変わらない結果であった。

⁸, 1.6×10^{-7} μM)でも遊泳阻害が観察され、成長ステージも stage 2 に留まっていた。このように ミジンコだけでなくクルマエビも医薬品曝露によって行動や成長が影響を受けることが示された。TGF α shedding アッセイでの試験結果では、chlorpromazine と norquetiapine はクルマエビ CHRM を阻害しなかった。よって chlorpromazine と norquetiapine による遊泳阻害と繁殖の抑制は、CHRM を介さない経路での影響の可能性と考えられた。

3) 細胞試験による下水の医薬品濃度の測定

ミジンコ SERT に対して下水が阻害活性を持つか否か、持つとすればどれくらいの活性を有するのか検証した。その結果、放流水試料の阻害活性を測定した結果、各試料の実測 EQ は検出限界未満から数百 ng-fluvoxamine-EQ/L までの範囲であった。ヒト SERT よりも強く阻害されることを確認した。このことから甲殻類の SERT がヒトよりも下水中の医薬品によって強く阻害されることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kenji Toyota, Hitoshi Miyakawa, Chizue Hiruta, Tomomi Sato, Hidekazu Katayama, Tsuyoshi Ohira, Taisen Iguchi.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sex determination and differentiation in decapod and cladoceran crustaceans: an overview of endocrine regulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12020305.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kenji Toyota, Yutaro Arai, Shinichi Miyagawa, Yasuo Kogo, Ken Takeuchi.	4. 巻 AA2021-6
2. 論文標題 Novel validating indices to indicate sexual differences in the horsehair crab <i>Erimacrus isenbeckii</i> (Brandt, 1848)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aquatic Animals	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34394/aquaticanimals.AA2021.0_1_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaori Miyaoku, Yukiko Ogino, Anke Lange, Ayaka Ono, Tohru Kobayashi, Masaru Ihara, Hiroaki Tanaka, Kenji Toyota, Hiroshi Akashi, Genki Yamagishi, Tomomi Sato, Charles R. Tyler, Taisen Iguchi, Shinichi Miyagawa.	4. 巻 41
2. 論文標題 Characterization of G protein-coupled estrogen receptors in Japanese medaka, <i>Oryzias latipes</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 1390-1399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kenji Toyota, Tomomi Sato, Taisen Iguchi, Tsuyoshi Ohira.	4. 巻 41
2. 論文標題 Methyl farnesoate regulatory mechanisms underlying photoperiod-dependent sex determination in the freshwater crustacean <i>Daphnia magna</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 216-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iguchi T, Sato T, Nakajima T, Miyagawa S, Takasugi N.	4. 巻 18
2. 論文標題 New frontiers of developmental endocrinology opened by researchers connecting irreversible effects of sex hormones on developing organs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Differentiation	6. 最初と最後の頁 4-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diff.2020.10.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Haruna Watanabe, Masashi Hirano, Ryoko Abe, Hitoshi Miyakawa, You Song, Tomomi Sato, Shinichi Miyagawa, Knut Erik Tollefsen, Hiroshi Yamamoto, Norihisa Tatarazako, Taisen Iguchi.	4. 巻 243
2. 論文標題 Juvenile hormone synthesis and signaling disruption triggering male offspring induction and population decline in cladocerans (water flea) : Review and adverse outcome pathway development.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aquatic Toxicology	6. 最初と最後の頁 106058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aquatox.2021.106058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hidekazu Katayama, Kenji Toyota, Haruna Tanaka, Tsuyoshi Ohira.	4. 巻 122
2. 論文標題 Chemical synthesis and functional evaluation of the crayfish insulin-like androgenic gland factor.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 105738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2022.105738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Kazuki Usami, Kanta Mizusawa, Tsuyoshi Ohira.	4. 巻 61
2. 論文標題 Effect of blue light on the growth of the red swamp cray fish <i>Procambarus clarkii</i> larvae - seasonal and sexual differences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Zoological Studies	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6620/ZS.2022.61-03	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horie Y, Okamoto K, Yamamoto M, Takahashi C, Sato T, Miyagawa S, Okamura H, Iguchi T	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of thyroid hormone disrupting chemicals on swim bladder inflation and thyroid hormone related gene expression in Japanese medaka and zebrafish.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Appl Toxicol.	6. 最初と最後の頁 1385-1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4302.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajioka S, Suzuki K, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G.	4. 巻 118
2. 論文標題 Sexual fate of murine external genitalia development: conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 e2024067118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2024067118.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fumihito Yamane, Katsuyoshi Suitoh, Takuji Okumura, Kenji Toyota, Naoaki Tsutsui, Tsuyoshi Ohira	4. 巻 88
2. 論文標題 Annual reproductive cycle of the greasyback shrimp <i>Metapenaeus ensis</i> in Ise Bay, Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fisheries Science	6. 最初と最後の頁 63-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12562-021-01569-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masaru Ihara, Han Zhang, Mariko O. Ihara, Daisuke Kato, Hiroaki Tanaka	4. 巻 770
2. 論文標題 Proposal for fluorescence-based in vitro assay using human and zebrafish monoamine transporters to detect biological activities of antidepressants in wastewater	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science of the Total Environment	6. 最初と最後の頁 144665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2020.144665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Hitoshi Miyakawa, Chizue Hiruta, Tomomi Sato*, Hidekazu Katayama, Tsuyoshi Ohira, Taisen Iguchi.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sex determination and differentiation in decapod and cladoceran crustaceans: an overview of endocrine regulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12020305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Yutaro Arai, Shinichi Miyagawa, Yasuo Kogo, Ken Takeuchi.	4. 巻 AA2021-6
2. 論文標題 Novel validating indices to indicate sexual differences in the horsehair crab <i>Erimacrus isenbeckii</i> (Brandt, 1848)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aquatic Animals	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34394/aquaticanimals.AA2021.0_1_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Saki Minatoya, Tsuyoshi Ohira.	4. 巻 AA2021
2. 論文標題 Photoperiod-dependent reproductive plasticity of the brine shrimp <i>Artemia franciscana</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aquatic Animals	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34394/aquaticanimals.AA2021.0_AA2021-3_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Miyaoku, Yukiko Ogino, Anke Lange, Ayaka Ono, Tohru Kobayashi, Masaru Ihara, Hiroaki Tanaka, Kenji Toyota, Hiroshi Akashi, Genki Yamagishi, Tomomi Sato, Charles R. Tyler, Taisen Iguchi, Shinichi Miyagawa.	4. 巻 41
2. 論文標題 Characterization of G protein-coupled estrogen receptors in Japanese medaka, <i>Oryzias latipes</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 1390-1399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Tomomi Sato, Taisen Iguchi, Tsuyoshi Ohira	4. 巻 41
2. 論文標題 Methyl farnesoate regulatory mechanisms underlying photoperiod-dependent sex determination in the freshwater crustacean <i>Daphnia magna</i> .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 216-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masashi Hirano, Kenji Toyota, Hiroshi Ishibashi, Nobuaki Tominaga, Tomomi Sato, Norihisa Tatarazako, Taisen Iguchi.	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular insights into structural and ligand binding features of Methoprene-tolerant in daphnids.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 2785-2792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.0c00179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Shoichiro Masuda, Sarina Sugita, Kaori Miyaoku, Genki Yamagishi, Hiroshi Akashi, Shinichi Miyagawa	4. 巻 59
2. 論文標題 Estrogen receptor 1 (ESR1) agonist induces ovarian differentiation and aberrant Mullerian duct development in Chinese soft-shelled turtle, <i>Pelodiscus sinensis</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Zoological Studies	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6620/zs.2020.59-54	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenji Toyota, Fumihiko Yamane, Tsuyoshi Ohira.	4. 巻 11
2. 論文標題 Impacts of methyl farnesoate and 20-hydroxyecdysone on larval mortality and metamorphosis in the kuruma prawn <i>Marsupenaeus japonicus</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 井原賢, 韓旻光, 宮川信一, 豊田賢治, 征矢野清, 長江真樹, 蕙平裕次, 田中宏明
2. 発表標題 GPCR阻害薬および抗うつ薬の水生生物受容体に対する薬理活性
3. 学会等名 第56回水環境学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Toyota
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying environmental sex determination In the water flea Daphnia
3. 学会等名 Joint Usage/Joint Research Symposium on Integrated Environmental Studies, Kanazawa University (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治
2. 発表標題 甲殻類の比較生理学 ~ 性分化・生殖 ~
3. 学会等名 セミナー, 岡山大学牛窓臨海実験所,
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治
2. 発表標題 甲殻類の比較生理学
3. 学会等名 セミナー, 東北大学
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治, 近藤裕介, 鈴木信雄, 大平剛, 安東宏徳
2. 発表標題 アカテガニの半月周性繁殖リズムの生理機構の理解に向けて
3. 学会等名 日本甲殻類学会第59回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治
2. 発表標題 眼柄ホルモン研究への誘い
3. 学会等名 日本甲殻類学会若手の会 第3回自由集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治
2. 発表標題 甲殻類のオスとメスの形の科学 -寄生種による擬似メス化-
3. 学会等名 2021年度 形の科学研究センター シンポジウム (新潟大学 佐渡自然共生科学センター臨海実験所)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Toyota
2. 発表標題 Comparative Biology of Crustaceans
3. 学会等名 第31回 遺伝子制御学研究部, 発生医学セミナー, 和歌山県立医科大学
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治, 大平剛, 安東宏徳.
2. 発表標題 佐渡島におけるアカテガニの半月周性繁殖リズム
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会オンライン大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田賢治, 山本岳男, 宮川信一, 井原賢, 森友子, 重信秀治, 大平剛
2. 発表標題 幼若ホルモンがズワイガニのオスらしさを決める？
3. 学会等名 第92回日本動物学会, オンライン米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川村龍矢, 馬久地みゆき, 豊田賢治, 小木曾正造, 渡部雪菜, 永見新, 丸山雄介, 服部 淳彦, 柳井清治, 松原創, 鈴木信雄
2. 発表標題 アカテガニ (<i>Chiromantes haematocheir</i>) の幼生の生理・生態学的研究
3. 学会等名 令和3年度(2021年度) 日本動物学会 中部支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國行亜紀, 小野純佳, 豊田賢治, 荻野由紀子, 堀江好文, 井口泰泉, 宮川信一
2. 発表標題 環境化学物質のメダカに対する甲状腺系かく乱作用の影響解析
3. 学会等名 東京理科大学 研究推進機構 総合研究院 生物環境イノベーション研究部門・公開シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 夏川高輔, 浅田稜二, 島田健太郎, 豊田賢治, 白井厚太郎, 飯田碧
2. 発表標題 佐渡島におけるカンキョウカジカの流程分布と初期生態
3. 学会等名 2021年度 日本魚類学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部春奈, 阿部良子, 豊田賢治, 井口泰泉, 鐘迫典久, 山本裕史
2. 発表標題 ノンケミカルストレスによるミジンコのオス仔虫誘導の可能性
3. 学会等名 第23回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawamura R, Mekuchi M, Toyota K, Ogiso S, Watabe Y, Nagami A, Maruyama Y, Hattori A, Yanai S, Matsubara H, Suzuki N.
2. 発表標題 Physiological and ecological research of red clawed crab <i>Chiromantes haematocheir</i>
3. 学会等名 Joint Usage/Joint Research Symposium on Integrated Environmental Studies, Kanazawa University (online)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Satoh, Saki Minatoya, Kenji Toyota, Yumiko Takatsuka, Tomijiro Hara, Tsuyoshi Ohira.
2. 発表標題 Impacts of environmental stressors on plastic reproductive traits in the brine shrimp <i>Artemia</i>
3. 学会等名 第12回エネルギー理工学研究所国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森島海斗, 花崎烈, 豊田賢治, 大平剛
2. 発表標題 フクロムシによる疑似雌化過程の組織形態学的観察
3. 学会等名 日本甲殻類学会第59回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村里菜, 豊田賢治, 片山秀和, 大平剛
2. 発表標題 造雄腺ホルモン投与によるクルマエビの性転換誘導
3. 学会等名 日本甲殻類学会第59回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤渚, 関友信, 松田乾, 三島弘幸, 鈴木信雄, 豊田賢治, 大平剛.
2. 発表標題 ナンキョクオキアミのクチクラタンパク質25 (EusCP25) の機能解析
3. 学会等名 日本甲殻類学会第59回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 星合志樹, 萩原裕大, 豊田賢治, 市川卓, 大平剛
2. 発表標題 甲殻類の浸透圧調節ホルモンの探索
3. 学会等名 第92回日本動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森岡葵, 山本岳男, 豊田賢治, 大平剛
2. 発表標題 甲殻類の雄に特異的な眼柄ホルモンの探索
3. 学会等名 第92回日本動物学会,
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳川紗良、赤司寛志、宮川信一
2. 発表標題 二ホンヤモリにおける温度感受性TRPチャネルと高温刺激に対する忌避行動の関連
3. 学会等名 日本進化学会第23回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Norihide NAKADA, Han ZHANG, Hiromasa YAMASHITA, Seiya HANAMOTO
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment
3. 学会等名 The 23rd UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 下水由来の医薬品の水生生物への影響
3. 学会等名 国立研究開発法人水産研究・教育機構水産技術研究所「令和3年度漁場環境保全関係研究開発推進会議有害物質研究会」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Norihide NAKADA, Han ZHANG, Hiromasa YAMASHITA, Seiya HANAMOTO
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment
3. 学会等名 The 22nd UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 バイオアッセイの未来～ in vitroアッセイを用いた神経系医薬品の水生生物影響評価の取り組みとその可能性の観点から
3. 学会等名 第23回日本水環境学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 水環境中の下水由来医薬品と病原微生物
3. 学会等名 静岡県立大学 薬食生命科学総合学府 特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 Proposal for fluorescence-based in vitro assay using human and zebrafish monoamine transporters to detect biological activities of antidepressants in wastewater
3. 学会等名 第26回 水環境フォーラム in 岡山 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Hiromasa YAMASHITA, Seiya HANAMOTO
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment,
3. 学会等名 The 25th UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Norihide NAKADA, Han ZHANG, Hiromasa YAMASHITA, Seiya HANAMOTO.
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment
3. 学会等名 The 24rd UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井原賢、中田典秀
2. 発表標題 「環境中に存在する医薬品の実態」
3. 学会等名 シンポジウム 環境中に存在する医薬品由来の化学物質は野生魚類にどのような影響を与えるのか
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮川信一、井原賢
2. 発表標題 「医薬品の魚類の体の中での動態」
3. 学会等名 シンポジウム 環境中に存在する医薬品由来の化学物質は野生魚類にどのような影響を与えるのか
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井原賢、Zhang Han、加藤大典、井原満理子、田中宏明
2. 発表標題 薬理活性に基づく生体毒性研究における抗うつ薬の優先順位づけ
3. 学会等名 第2回環境化学物質3学会合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森永朱香、本多希久子、後藤智哉、豊田賢治、征矢野清、長江真樹、薙平裕次、井原賢、宮川信一
2. 発表標題 環境中に存在する医薬品の水生生物への影響と遺伝子発現解析
3. 学会等名 生物環境イノベーション研究部門 第3回シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 環境医薬品の生態毒性研究の最新動向
3. 学会等名 環境化学物質3学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井原賢、韓旻光、宮川信一、豊田賢治、征矢野清、長江真樹、薙平裕次、田中宏明
2. 発表標題 GPCR阻害薬および抗うつ薬の水生生物受容体に対する薬理活性
3. 学会等名 第56回日本水環境学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

井原賢研究グループHP
<https://ihara-lab.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	豊田 賢治 (Toyoda Kenji) (00757370)	新潟大学・佐渡自然共生科学センター・特任助教 (13101)	
研究分担者	宮川 信一 (Shinichi Miyagawa) (30404354)	東京理科大学・先進工学部生命システム工学科・准教授 (32660)	
研究分担者	田中 宏明 (Tanaka Hiroaki) (70344017)	京都大学・工学研究科・名誉教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------