

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01907

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細胞・行動薬理学的評価システムの確立

研究課題名(英文) Development of in vitro and in vivo test methods for evaluation of environmental pharmaceuticals on the aquatic species

研究代表者

井原 賢 (Ihara, Masaru)

京都大学・工学研究科・特定助教

研究者番号：70450202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：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。多くの医薬品が神経細胞へ作用することから河川水中で魚が曝露された場合の行動異常の観点から評価することが必須である。本研究では研究評価方法を確立し、実際の河川水、下水の医薬品汚染度を解明することを目的とした。具体的にはin vitro試験によってヒトと魚の受容体に対するGPCR阻害薬と抗うつ薬の薬理活性を網羅的に測定し明らかにした。さらに日本とイギリスの下水処理場における薬理活性の程度を明らかにした。また、魚の行動をビデオカメラで追跡できるシステムを確立し、行動異常の解析の基礎を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GPCR阻害薬と抗うつ薬の活性を測定できるin vitro試験系を世界で初めて下水へ適用し、その実態を明らかにした。さらにヒトの受容体と魚の受容体の医薬品に対する感受性の違いも世界で初めてデータを示すことができた。生物毒性研究においてこれまで体系的に調べられてこなかった神経系医薬品の研究の必要性を示す重要な成果である。また、これまで報告されている医薬品曝露による水生生物の行動異常の作用機序の説明につながる重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：Pharmaceuticals taken by human flow into the sewage treatment plant, and after sewage treatment process, are released into receiving waters such as rivers. Since many kinds of pharmaceuticals act on nerve cells, it is essential to evaluate from the viewpoint of behavioral abnormalities when fish are exposed to them in river. The purpose of this study was to establish the evaluation methods and to clarify the degree of pharmaceutical contamination of river water and sewage. Specifically, we comprehensively measured and clarified the pharmacological activities of GPCR inhibitors and antidepressants against human and fish receptors by in vitro tests. Furthermore, the degree of pharmacological activity in sewage treatment plants in Japan and the United Kingdom was clarified. In addition, we were able to establish a in vivo testing system that can track the behavior of fish with a video camera and establish the basis for analysis of behavioral abnormalities.

研究分野：環境毒性学

キーワード：GPCR阻害薬 抗うつ薬 in vitroアッセイ in vivo曝露試験 行動異常 下水 河川水 魚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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棲生物の生殖器官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潜在的な環境影響がある。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、質量分析計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、人用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棲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過ごされてきた。

多くの医薬品が神経細胞へ作用することから河川水中で魚が曝露された場合の行動異常の観点から評価することが必須である。例えば捕食行動や敵からの回避行動、生殖行動の異常等が考えられる。行動の異常は個体の生存、ひいては種の存続へ影響を与える可能性がある。河川の汚染医薬品が魚類の行動異常を引き起こすかどうかは、以下の2つのデータの比較から判断できる。

イ) 河川水中の汚染医薬品の濃度

ロ) 魚を医薬品に曝露した際に行動異常が現れる濃度

イ)については、培養細胞試験によって把握できる。医薬品は細胞内で特定の受容体と結合することで薬としての作用を発揮するので、細胞の反応から河川水中の医薬品濃度を定量できる。河川水を汚染する類似の構造、活性を持った医薬品を全て漏れなく定量できる。ロ)については、実際に魚を代表的な医薬品に曝露して行動解析を行うことで情報を得る必要がある。

Gタンパク連結型受容体(G-protein Coupled Receptor: GPCR)の阻害薬(GPCR 阻害薬)は市販医薬品の種類の半数以上を占めており(例えば高血圧の治療薬や抗アレルギー薬)多くは神経細胞へ作用し、下水への排出量も多いと考えられ優先して調査を進めることとした。例えばジフェンヒドラミンは極めて低濃度で魚の捕食行動の異常を引き起こす。また、抗うつ薬はまさに神経細胞に作用するため魚行動異常を引き起こす可能性が高く、近年使用量が増加しており優先して調査することとした。

2. 研究の目的

本研究では研究評価方法の枠組みを確立し、実際の河川水、下水の医薬品汚染度を解明することを目的とした。具体的には以下のとおり。

イ) 培養細胞での試験によって国内の河川水および下水の GPCR 阻害薬および抗うつ薬濃度を明らかにする。

ロ) 魚の行動をビデオカメラで追跡できるシステムを確立する。代表的な GPCR 阻害薬および抗うつ薬を選定し、魚での曝露試験を実施し、行動異常を引き起こす濃度を明らかにする。

イ)とロ)の結果の比較から、河川の汚染医薬品が魚の行動異常を引き起こすか判定する。

申請者はこれまでに2012年に東北大学の青木淳賢教授、井上飛鳥准教授が開発した GPCR 阻害薬を定量できる細胞試験 TGF shedding アッセイ¹⁾を世界に先駆けて河川水および下水へ適用することに成功した²⁾。一方、抗うつ薬については、水中の抗うつ薬を定量できる細胞試験は今のところ世界を見渡しても存在しないので試験法の確立を実現することから始める。

3. 研究の方法

以下の3つの研究項目を実施した。

GPCR 阻害薬の調査: 細胞試験を用いて河川水/下水における濃度を明らかにする。

抗うつ薬の調査: 試験法の開発から行い、河川水/下水における濃度を明らかにする。

曝露試験と行動解析: 魚での曝露試験と行動解析法を開発、医薬品の影響濃度を解明する。

研究項目の概要は以下のとおり。

GPCR 受容体は100種類以上の遺伝子が存在するが、申請者のこれまでの研究²⁾で下水で特に薬理活性の強かった以下の GPCR を本研究の調査対象とした。これらは全て神経細胞で作用する。

- ・ Angiotensin 受容体 (AT1、高血圧治療薬の標的)
- ・ Dopamine 受容体 (D2、統合失調症治療薬の標的)
- ・ Histamine 受容体 (H1、アレルギー治療薬の標的)
- ・ Acetylcholine 受容体 (M1、高血圧治療薬の標的)
- ・ Adrenoceptor 受容体 (α1、高血圧治療薬の標的)

TGF shedding アッセイの概要は以下のとおり。培養細胞へ各受容体を発現するプラスミドおよび

発色酵素を発現するプラスミドを導入し、水試料へ曝露した。細胞が医薬品に反応した時の酵素による発色をプレートリーダーで定量し、河川水/下水の GPCR 阻害薬の濃度を算出した(代表的な GPCR 阻害薬の当量値として)。

調査対象の河川は、下水放流水の影響を明確に検証できるように、様々な下水混入率の調査で採水可能な近畿地方の桂川流域と、滋賀県の野洲川を選定した。桂川は上流域で下水放流水の混入率が 10%程度、下流域で 40%に達する河川である。下水処理場での採水も並行して行った。さらに、イギリスの下水処理場においても下水放流水を採水して、GPCR 阻害薬の濃度を算出した。サンプルからの医薬品の抽出濃縮は固相抽出にて実施した。

さらに、日本とイギリスでの GPCR 阻害薬の処方量を調べ、処方量の多い医薬品合計 48 種類の薬理活性を TGF shedding アッセイで実測した。その結果、日本とイギリスで水環境中の濃度が高いと予想され、かつ薬理活性も強い要注意医薬品を選定することができた³⁾。GPCR についてこれだけ多くの医薬品の薬理活性を体系的に解明した世界初の成果である。

研究項目 の概要は以下のとおり。

選択的セロトニン再吸収阻害剤などに分類される抗うつ薬は神経細胞の細胞膜上に存在するトランスポーターと呼ばれる膜タンパク質の働きを阻害する。トランスポーターの働きが阻害されるとシナプス間隙のセロトニンが高濃度に維持され神経細胞の興奮が続き、うつ状態が緩和される。よって、トランスポーターによる基質の取り込みがどれくらい阻害されるのか定量すれば、環境水中の抗うつ薬も定量できる。

本研究ではトランスポーターによって特異的に細胞内へ取り込まれる蛍光基質(APP)を利用した。細胞を培養している培地に APP を添加し、トランスポーターを介して細胞内に取り込まれた APP の蛍光強度を測定することでトランスポーターの活性を定量できる条件を、最適化することで試験法(GPCR アッセイ)を開発した。下水や河川水に抗うつ薬が含まれている場合、細胞を下水や河川水へ曝露した時に細胞への APP の取り込みが阻害されるので、その差から抗うつ薬の濃度を定量出来る。

研究項目 の概要は以下のとおり。

河川水中の GPCR 標的薬の細胞試験による濃度調査結果に基づき、相対的に高濃度の GPCR 阻害薬のジフェンヒドラミンをリストアップし試験対象とした。初めに、急性毒性試験を実施し、急性毒性を起こす薬濃度を把握した。次に、急性毒性を起こさない範囲で医薬品が魚類の行動に影響を及ぼすか否かを検討するため、ジフェンヒドラミンをミナミメダカに曝露し、通常時の行動をビデオ観察した。

4. 研究成果

研究項目 の成果は以下のとおり。

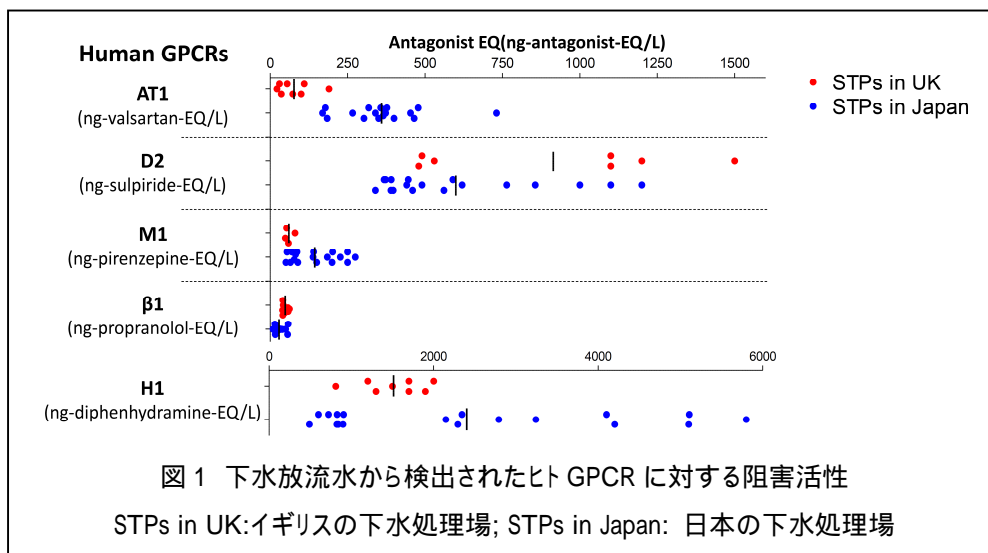
日本とイギリスの下水処理場の放流水から得られた GPCR 阻害薬の当量値を図 1 にまとめて示す。本研究で調査した 2019 年と 2020 年の調査結果に加えて、2014 年、2015 年、2016 年の調査結果^{4),5)}も併せて示す。AT1 受容体に対する阻害活性は valsartan 当量値で日本では 150~750 ng-valsartan-EQ/L、イギリスでは 10~200 ng-valsartan-EQ/L であった。D2 受容体に対する阻害活性は sulpiride 当量値で日本では 250~1200 ng-sulpiride-EQ/L、イギリスでは 450~1500 ng-sulpiride-EQ/L であった。M1 受容体に対する阻害活性は pirenzepine 当量値で日本では 10~260 ng-pirenzepine-EQ/L、イギリスでは 10~50 ng-pirenzepine-EQ/L であった。1 受容体に対する阻害活性は propranolol 当量値で日本では 10~60 ng-propranolol-EQ/L、イギリスでは 40~60 ng-propranolol-EQ/L であった。H1 受容体に対する阻害活性は diphenhydramine 当量値で日本では 100~6000 ng-diphenhydramine-EQ/L、イギリスでは 200~2000 ng-diphenhydramine-EQ/L であった。下水処理場の放流水の放流先河川の桂川では、GPCR 阻害活性は下水放流水の数分の一~10 分の一程度で検出された⁵⁾。野洲川では検出下限値未満であった。

Diphenhydramine については、試験魚 fathead minnow に曝露して行動異常を解析した論文で、7 日間曝露して捕食行動の異常を調べた結果、最低濃度(Low Observed Effect Concentration; LOEC)は 5.6 $\mu\text{g/L}$ と比較的低濃度であったと報告されている⁶⁾。この diphenhydramine の LOEC と本研究で得られた環境水試料の diphenhydramine 当量を比較すると、日本の下水処理場において一度だけ 5.6 $\mu\text{g/L}$ を超えていたが、他は下回っていた。放流先河川においては diphenhydramine 当量の範囲(0.4~0.8 $\mu\text{g-diphenhydramine/L}$)は捕食異常の LOEC に比べ桁低い値であった。よって、7 日間の曝露の条件であれば今回調査した河川流域において魚の行動異常が起こる可能性は低いと考えられるが、河川環境では魚は恒常的に下水由来の医薬品に曝露されており、このような恒常的曝露条件下で行動異常が誘発される可能性を否定できない。今後は、より低濃度(実河川環境での diphenhydramine 当量を基に曝露濃度を設定することが望ましい)で長期間曝露した場合の魚の行動試験が求められる。他の受容体に対する阻害活性が水生生物の行動や繁殖に与える影響について、in vivo での試験の蓄積が今後の課題である。

さらに本研究では、ゼブラフィッシュ GPCR に対する薬理活性を測定した。GenBank よりゼブラフィッシュ GPCR を検索した結果、ヒト H1 受容体と相同性の高い遺伝子としてゼブラフィッシュ H1、ヒト D2 受容体と相同性の高い遺伝子としてゼブラフィッシュ D2c が見つかった。外注

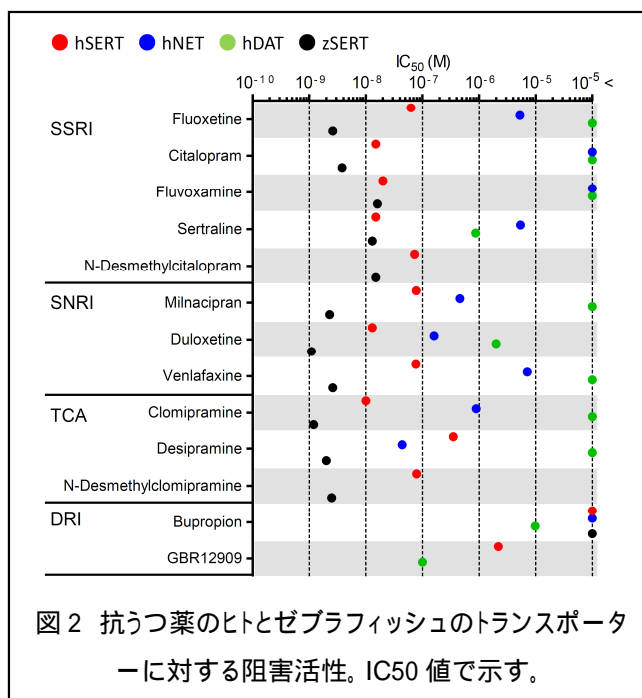
でこれらの遺伝子を人工合成し、発現ベクターを構築した。TGF shedding assay で測定したゼブラフィッシュ H1 受容体に対する H1 アンタゴニストの IC50 値を算出した(未発表データ)。調べた 18 種類の全ての H1 アンタゴニストがゼブラフィッシュ H1 受容体を阻害することがわかった。50% 阻害濃度 (IC50) は 10^{-9} ~ 10^{-7} M の範囲であり、ヒト H1 受容体に対する IC50 値 (10^{-9} ~ 10^{-6} M) よりも 10 倍程度小さい値を示す医薬品が多い。つまり、H1 アンタゴニストはヒト H1 よりもゼブラフィッシュ H1 受容体を強く阻害することが示唆された。ゼブラフィッシュ H1 受容体に対して最も阻害活性が強かった (IC50 値が最小) のは、ヒト H1 受容体と同じく、ミルタザピンであった。一方、ゼブラフィッシュ D2c 受容体に対する IC50 値は 10^{-9} ~ 10^{-6} M の範囲であり、ヒト D2 受容体に対する IC50 値と同程度であった。つまり、D2 アンタゴニストはヒト D2 とゼブラフィッシュ D2c 受容体を同程度に阻害することが示唆された。

これまで魚類の GPCR に対する薬理活性はほとんど調べられていなかったが、我々の実験結果から、GPCR 阻害薬はゼブラフィッシュ GPCR も阻害することが明らかになった。さらに、ヒト GPCR よりもゼブラフィッシュ GPCR を強く阻害する GPCR 阻害薬もあり、水生生物影響を考える上で注意が必要である。



研究項目 の成果は以下のとおり。

ヒト由来のトランスポーター遺伝子を培養細胞で発現させて、添加する APP の量、反応時間、および抗うつ薬や下水試料の曝露時間を最適化することで、GPCR アッセイを開発した⁷⁾。セロトニントランスポーター (SERT)、ノルエピネフリントランスポーター (NET)、ドーパミントランスポーター (DAT) に対する抗うつ薬の活性を測定した (図 2⁷⁾)。さらに、ゼブラフィッシュのセロトニントランスポーター (SERT) 遺伝子の塩基配列情報を入手し、その遺伝子を発現するプラスミドを市販のサービスによって合成した。そして、抗うつ薬の標準物質を用いて試験することで、魚 SERT 遺伝子の抗うつ薬に対する反応性を体系的に明らかにすることに世界で初めて成功した (図 2⁷⁾)。興味深いことに、魚 SERT 遺伝子はヒト SERT 遺伝子よりも抗うつ薬で強く阻害されることが明らかとなった。具体的には、IC50 で比較した場合、魚 SERT の IC50 値はヒト SERT の IC50 値に比べて、数倍 ~ 数十倍低い結果が得られた。つまり魚 SERT はより低濃度の抗うつ薬で阻害を受けることを意味する。この情報は、抗うつ薬や GPCR 標的薬が魚等の水生生物に与える影響を評価する上で極めて重要な情報を提供してくれる。



2018 年と 2019 年に日本の下水処理場で採取した下水放流水に対しても抗うつ薬アッセイを行った。ゼブラフィッシュ SERT 遺伝子を用いた場合でも、ヒト SERT 遺伝子を用いた場合と同様

に、抗うつ薬活性が検出されることを確認した⁷⁾。また、2019年にイギリスの下水処理場において採水した下水処理場放流水でも抗うつ薬活性が検出された。ヒト SERT に対しては paroxetine 当量で日本では 40~150 ng/paroxetine-EQ/L、イギリスでは 250~900 ng/paroxetine-EQ/L であった。ゼブラフィッシュ SERT に対しては日本では 100~1100 ng/paroxetine-EQ/L、イギリスでは 2000~5500 ng/paroxetine-EQ/L であった。日本よりもイギリスの下水処理場において有為に活性が強い結果となった。イギリスでは日本に比べて使用される抗うつ薬の種類も処方量も多いこと(未発表データ)を反映していると考えられた。

研究項目 の成果は以下のとおり。

本研究で実験室環境下で、ミナミメダカを医薬品に曝露した時の行動をビデオカメラで 3次元方向から撮影し、行動の軌跡を定量化する装置を開発することができた。ジフェンヒドラミン塩酸塩を 1 µg/L と 10 µg/L となるように曝露したところ、後者では曝露翌日より水槽のガラス面に衝突する行動が観察された。前者でも曝露 3 日目より同様の行動が観察された。このようにジフェンヒドラミンは魚類に異常行動を誘発することが分かった。

<引用文献>

1. Inoue, A., Ishiguro, J., Kitamura, H., Arima, N., Okutani, M., Shuto, A., Higashiyama, S., Ohwada, T., Arai, H., Makide, K., Aoki, J. TGF shedding assay: an accurate and versatile method for detecting GPCR activation. *Nature Methods*, 9, 1021-1029, 2012.
2. Ihara, M., Inoue, A., Hanamoto, S., Zhang, H., Aoki, J., Tanaka, H., Detection of Physiological Activities of G Protein-Coupled Receptor-Acting Pharmaceuticals in Wastewater, *Environ. Sci. Technol.*, 49, 1903-1911, 2015.
3. Zhang, H., Ihara, M.O., Nakada, N., Tanaka, H., Ihara, M., Biological Activity-Based Prioritization of Pharmaceuticals in Wastewater for Environmental Monitoring: G Protein-Coupled Receptor Inhibitors, *Environ. Sci. Technol.*, 49, 1720-1729, 2020.
4. Zhang, H., Ihara, M., Hanamoto, S., Nakada, N., Jürgens, M., D., Johnson, A. C., Tanaka, H. Quantification of pharmaceutical related biological activity in effluents from wastewater treatment plants in UK and Japan. *Environmental Science Technology*, 52, 11848-11856, 2018.
5. Masaru Ihara, Seiya Hanamoto, Mariko O. Ihara, Han Zhang, Hiroaki Tanaka. Wastewater-derived antagonistic activities of GPCR-acting pharmaceuticals in river water, *J. Applied Toxicol.*, 40 (7), 908-917, 2020.
6. Berninger J.P., Du B., Connors K.A., Eytcheson S.A., Kolkmeier M.A., Prosser K.N., Valenti T.W JR., Chambliss C.K., Brooks B.W., *Environ. Toxicol. Chem.*, 30, 2065-2072, 2011.
7. Masaru Ihara, Han Zhang, Mariko O. Ihara, Daisuke Kato, Hiroaki Tanaka. Proposal for fluorescence-based in vitro assay using human and zebrafish monoamine transporters to detect biological activities of antidepressants in wastewater *Science of the Total Environment*, 770, 144665, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Han Zhang, Masaru Ihara, Seiya Hanamoto, Norihide Nakada, Monika D. Jurgens, Andrew C. Johnson, Hiroaki Tanaka.	4. 巻 52
2. 論文標題 Quantification of Pharmaceutical Related Biological Activity in Effluents from Wastewater Treatment Plants in UK and Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environ. Sci. Technol.	6. 最初と最後の頁 11848-11856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.est.8b03013	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 井原賢, Zhang Han, 花本征也, 田中宏明	4. 巻 38
2. 論文標題 下水, 河川水からの医薬品生理活性の検出	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 281 287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する
1. 著者名 Han Zhang, YingchaoLin, Zhengyu Men, Masaru Ihara, Weizun Li, Kai He	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluation of pharmaceutical activities of G-protein coupled receptor targeted pharmaceuticals in Chinese wastewater effluent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chinese Chemical Letters	6. 最初と最後の頁 2859-2863
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ccllet.2020.08.040	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 Masaru Ihara, Seiya Hanamoto, Mariko O. Ihara, Han Zhang, Hiroaki Tanaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Wastewater-derived antagonistic activities of GPCR-acting pharmaceuticals in river water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Applied Toxicol.	6. 最初と最後の頁 908-917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.3952	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 Han Zhang, Mariko O. Ihara, Norihide Nakada, Hiroaki Tanaka, Masaru Ihara	4. 巻 54
2. 論文標題 Biological-activity-based prioritization of pharmaceuticals in wastewater for environmental monitoring: G protein-coupled receptor inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environ. Sci. Technol.	6. 最初と最後の頁 1720-1729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.9b05768	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 1.井原賢	4. 巻 56
2. 論文標題 総説 医薬品による水環境への影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 633-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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31件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 水環境中の汚染医薬品による生態影響の理解にむけて
3. 学会等名 株式会社フソウ フソウ技術発表会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaru Ihara
2. 発表標題 How we should manage human pharmaceuticals in in waters to protect aquatic species?
3. 学会等名 The 4th Asian Symposium on Water Reuse -Technology Renovation and Risk Management (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Fumiaki OGAWA
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment
3. 学会等名 The 20th UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaru Ihara
2. 発表標題 Change of estrogenic activity during wastewater reclamation process
3. 学会等名 Engineering Academy of Japan - US National Academy of Engineering, 2018 Japan-America Frontiers of Engineering Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaru Ihara, Mariko O. Ihara, Daisuke Kato, Han Zhang, Hiroaki Tanaka
2. 発表標題 Application of newly developed in vitro assay to detect physiological activities of antidepressants in wastewater
3. 学会等名 SETAC Europe 28th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤大典, 井原満理子, 張晗, 田中 宏明, 井原賢
2. 発表標題 ヒトおよびメダカのトランスポーターを用いたin vitroアッセイによる下水処理水中の抗うつ薬の薬理活性の検出
3. 学会等名 第53回日本水環境学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田典秀, 張晗, 井原賢
2. 発表標題 バイオアッセイ、ターゲット分析、予測スクリーニングによる 下水処理水中の各種受容体拮抗作用物質の探索
3. 学会等名 第53回日本水環境学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤大典, 井原賢, 井原満理子, ZHANG Han, 田中宏明
2. 発表標題 抗うつ薬の検出を目的とする蛍光基質を用いたin vitroアッセイの下水処理水への適用検討
3. 学会等名 第40回環境衛生工学研究
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田典秀, ZHANG Han, 井原賢
2. 発表標題 生理活性に基づく下水処理水中のアンジオテンシンII受容体拮抗作用(薬)のターゲット分析および予測スクリーニング
3. 学会等名 日本水環境学会年会講演集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaru Ihara
2. 発表標題 Change of estrogenic activity during wastewater reclamation process
3. 学会等名 The 3rd Asian Symposium on Water Reuse (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaru Ihara
2. 発表標題 Detection of physiological activities of antidepressant pharmaceuticals in wastewater by fluorescence based in vitro assay
3. 学会等名 Green Technologies for Sustainable Water (GTSW) Conference - 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaru Ihara
2. 発表標題 Detection of physiological activities of antidepressant pharmaceuticals in wastewater by fluorescence based in vitro assay
3. 学会等名 SETAC North America 38th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroaki TANAKA, Masaru IHARA, Norihide NAKADA, Han ZHANG
2. 発表標題 Prediction and management of emerging chemicals in the water environment
3. 学会等名 The 19th UK-Japan annual scientific workshop on research into environmental endocrine disrupting chemicals (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 水環境中の微量汚染化学物質と病原微生物について
3. 学会等名 K - CONNEXファーストコンタクト、KRPアイデア・シェアリング・コミュニティ第6回（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井原賢
2. 発表標題 水環境中の汚染医薬品による生態影響の理解にむけて
3. 学会等名 環境省 平成29年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長江真樹，三島和也，田島英佳，山城加奈子，加島未奈子，征矢野清，高尾雄二
2. 発表標題 下水処理排水のエストロゲン活性およびエストロゲン遮断効果
3. 学会等名 第26回環境化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井原賢、井原満理子、加藤大典、HanZhang、田中宏明
2. 発表標題 In vitroアッセイによる下水中の抗うつ薬様物質の生理活性の検出
3. 学会等名 第20回環境ホルモン学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井原 賢
2. 発表標題 PPCPs の水生生物への影響：神経系薬を中心に
3. 学会等名 第33回環境ホルモン学会講演会、水環境中における医薬品及びパーソナルケア製品(PPCPs)に関する最近の動向について (招待講演)
4. 発表年 2019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 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 21th UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Han Zhang, Hiroaki Tanaka, Masaru Ihara
2. 発表標題 Investigation of G Protein-Coupled Receptor-acting Pharmaceuticals Responsible for Biological Activities in Wastewater in England
3. 学会等名 11th Micropol & Ecohazard Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Masaru Ihara, Han Zhang, Mariko O. Ihara, Daisuke Kato, and Hiroaki Tanaka
2. 発表標題	Novel in vitro assays to investigate adverse effects of environmental pharmaceuticals on aquatic species
3. 学会等名	The 5th Asian Symposium on Water Reuse -Technology Renovation and Risk Management (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Han Zhang, Masaru Ihara, Seiya Hanamoto, Norihide Nakada, Monika D. Jurgens, Andrew C. Johnson, Hiroaki Tanaka
2. 発表標題	Investigation of main G Protein-Coupled Receptor-acting pharmaceuticals to trigger physiological activities in the wastewater of UK by the in vitro TGF β shedding assay
3. 学会等名	10th Micropol & Ecohazard Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Han Zhang, Hiroaki Tanaka, Masaru Ihara
2. 発表標題	Biological-activity-based prioritization of pharmaceuticals in wastewater in Japan and England
3. 学会等名	The 21th UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Daisuke Kato, Mariko Ihara, Han Zhang, Hiroaki Tanaka, Masaru Ihara
2. 発表標題	Detection of biological activity of antidepressants in wastewater treatment plant effluents in Japan and UK using in vitro assay
3. 学会等名	The 21th UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Han Zhang, Norihide Nakada, Masaru Ihara, Hiroaki Tanaka
2. 発表標題 Biological activity-based prioritization of pharmaceuticals in wastewater of England and Japan
3. 学会等名 The 5th Asian Symposium on Water Reuse -Technology Renovation and Risk Management (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaru Ihara, Mariko O. Ihara, Daisuke Kato, Han Zhang, and Hiroaki Tanaka
2. 発表標題 Biological activities of antidepressants in wastewater to fish monoamine transporters
3. 学会等名 SETAC Europe 29th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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 加藤大典, Zhang Han, 井原満理子, 田中宏明, 井原賢
2. 発表標題 In vitroアッセイによる日本およびイギリスの下水放流水中の抗うつ薬様活性の検出
3. 学会等名 環境ホルモン学会第22回研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Han Zhang, Masaru Ihara, Hiroaki Tanaka
2. 発表標題 Biological-activity-based prioritization of pharmaceuticals in wastewater in Japan and England
3. 学会等名 環境ホルモン学会第22回研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤大典、井原賢、井原満理子、ZHANG Han、田中宏明
2. 発表標題 抗うつ薬の検出を目的とする蛍光基質を用いたin vitroアッセイの下水処理水への適用検討
3. 学会等名 環境ホルモン学会 第21回研究発表会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 井原賢	4. 発行年 2019年
2. 出版社 環境ホルモン学会 ニュースレター、Vol22, No2	5. 総ページ数 1
3. 書名 PPCPsの水生生物への影響：神経系薬を中心に	

1. 著者名 加藤大典、井原満理子、張晗、田中宏明、井原賢	4. 発行年 2019年
2. 出版社 環境ホルモン学会 ニュースレター、Vol21, No4	5. 総ページ数 1
3. 書名 研究最前線 ヒトおよびメダカのトランスポーターを用いたin vitroアッセイによる下水処理水中の抗うつ薬の薬理活性の検出	

〔産業財産権〕

〔その他〕

井原賢研究グループHP
http://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	長江 真樹 (Nagae Masaki) (00315227)	長崎大学・水産・環境科学総合研究科(環境)・教授 (17301)	
研究分担者	田中 宏明 (Tanaka Hiroaki) (70344017)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	征矢野 清 (Soyano Kiyoshi) (80260735)	長崎大学・海洋未来イノベーション機構・教授 (17301)	

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
---------	---------