

令和 7 年 2 月 18 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03381

研究課題名（和文）食品容器中代替ビスフェノールの生殖発生毒性リスク評価と非線形反応機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of reproductive toxicity and nonlinear reaction mechanism of bisphenol A analogues in food containers

研究代表者

中西 剛 (Nakanishi, Tsuyoshi)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50303988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、これまでリスク評価が行われてこなかった代替ビスフェノールAであるフルオレン9-ビスフェノール（BHPF）のリスク評価を、ガイドライン試験に準拠した試験により行うとともに、独自に作製したエストロゲン応答性レポーターマウスを用いて、その作用機構の解明を試みた。その結果、我々はBHPFの無毒性量を同定するとともに、安全に使用できる用量域を示すことができた。またBHPFは決して高いレベルではないものの、人の血液中からも検出されたことから、ヒトにおいても一定量のBHPF曝露を受けているものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BHPFは、飲料水用のペットボトル等に使用されているにもかかわらず、これまでその毒性に関する情報が全く存在しなかった。本研究では無毒性量を同定することで、その安全使用に関する用量域を示すことができたことから、学術的意義はもちろんのこと社会的意義も非常に大きい成果であると言える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted a risk assessment of fluorene-9-bisphenol (BHPF), a bisphenol A alternative for which no prior risk assessment has been performed. We evaluated BHPF toxicity using a guideline-based toxicity test and investigated its endocrine-disrupting effects in detail using estrogen-responsive reporter mice that we established. As a result, we identified the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of BHPF and determined a dose range within which it can be safely used. Additionally, although BHPF was detected in human blood at low levels, its presence suggests that humans are exposed to a certain amount of BHPF.

研究分野：毒性学

キーワード：フルオレン9-ビスフェノール エストロゲン作動性 内分泌かく乱

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食品容器から溶出する化学物質による食品汚染については、食品衛生上、科学的根拠に基づいたリスク管理が求められる。プラスチックの原材料として使用されてきたビスフェノール A (BPA) は、エストロゲン受容体 (ER) に対するアゴニスト作用を持ち、乳がんリスクの上昇や、胎生期の曝露による生殖器や脳神経系の発達異常を引き起こす可能性が懸念されてきた。このため、日本を含む多くの国で食品容器への BPA 使用が厳格化され、現在では BPA の代替品を使用した、いわゆる「BPA フリー」製品が世界的に普及している。

しかし、近年、研究代表者は本研究課題の研究協力者である北京大学都市・環境学院の胡建英教授とともに、「BPA フリー」のペットボトルから代替 BPA である BHPF が飲料水中に溶出し、それがヒトに曝露している可能性を発見した。さらに、*in vitro* レポーター試験において、BHPF は ER $\alpha$  および ER $\beta$  に対するアゴニスト作用を示さないものの、乳がん治療薬タモキシフェン (TAM) の約 1/10 の強いアンタゴニスト活性を持つことが明らかとなった。また、BHPF の慢性曝露により流産などの生殖発生毒性を誘発する可能性も確認された[1]。これまで BHPF はリスク評価はおろか、ハザードとしての認識すらなかったが、これらの結果は、BHPF を食品汚染ハザードとして認識し、詳細なリスク評価を行う必要性を示している。

### 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者等が世界に先駆けて同定 (Hazard identification) した BHPF について、ガイドラインに準拠した毒性試験、および独自に作製したエストロゲンシグナルに応答してルシフェラーゼを発現するレポータートランスジェニックマウス (E-Rep マウス) [2]を用いた検討を行うことで、ハザードとしての特徴付け (Hazard characterization) を行う。またヒトにおける曝露量と健康影響に関する因果関係を疫学的に調査 (Exposure assessment) することで、これらの結果に基づいた総合的なリスク評価を行う。

### 3. 研究の方法

#### ① 被験物質の調製と投与方法

BHPF は 5%エタノール/セサミオイルに溶解したものをを用いた。陽性対照物質にはタモキシフェンクエン酸塩 (TAM) を用い、1%酢酸/セサミオイルに溶解したものをを用いた。いずれの試験においても、各被験物質は 5 mL/kg b.w./day となるように試験終了まで、連日強制経口投与した。

#### ② 28日間反復投与試験

雌性 ICR マウス (7 週齢) に各被験物質を 28 日間強制経口投与した。試験終了まで毎日体重および摂餌量を測定した。また毎日膈スメアを採取し、性周期を同定した。試験終了時に安楽死させ、各臓器を摘出し臓器重量を測定した。また一部の個体については 4%パラホルムアルデヒド (PFA) 溶液で還流して臓器を固定後、パラフィン標本を作成し、組織学的解析に用いた。

#### ③ BHPF の催奇形性の検討

催奇形性の検討は OECD テストガイドラインの出生前発生毒性試験 (TG414) に準拠して行った。プラグが確認された妊娠 ICR マウスに、プラグ確認後 5 日目から帝王切開前日 の 17 日目まで、被験物質を毎日強制経口投与した。母動物の観察は妊娠 0 日目、および投与初日から毎日一般状態および生死の観察、体重、摂餌量を測定した。妊娠 18 日目に安楽死させ、直ちに採血と各臓器の摘出を行い、重量を測定した。また子宮内の着床数を数え、胎仔を摘出した。卵巣は PFA 溶液で固定後、パラフィン標本を作成して黄体数を計測し、着床率を算出した。胎盤についても肉眼的観察を行い、重量の測定を行った。帝王切開予定日より前に流産または早産の徴候を示した場合は安楽死させ、肉眼的病理検査を行った。予定日以前に摘出した子宮は 2%水酸化ナトリウム溶液に浸漬し変色の確認をすることで着床の有無を判定した。母動物の臓器については異常の有無を肉眼で観察し、甲状腺及び異常の認められた器官は PFA 溶液で固定しパラフィン標本を作製した。胎仔については、性別および体重を調べた。生存胎仔についてはすべて実体顕微鏡下で外表異常を調べ、肛門・生殖結節間距離 (AGD) を測定した。その後深麻酔下でブアン固定液に浸漬または放血により安楽死させ、各同腹児の約半数を内臓および骨格観察にそれぞれ割り当てた。内臓観察は西村の顕微解剖法と Wilson 法を併用して実体顕微鏡下で異常の有無を観察した。骨格観察は剥皮後、95%エタノール固定し、Inouye の方法に基づいて二重染色を行い、検査した。母体血については、サイロキシン (T4) とトリヨードサイロニン (T3) を LC-MS 法で、甲状腺刺激ホルモン (TSH) は ELISA 法により測定を行った。

#### ④ *In vivo* における BHPF のエストロゲン作動性評価

雌性 E-Rep マウス (7 週齢) から卵巣を摘出して馴化したあと、1 週間後 (Day 0) から各被験

物質を毎日強制経口投与した。また抗エストロゲン作用の検出の際には、Day 0 から被験物質投与時に  $17\beta$  エストラジオール (E2, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) を皮下投与した。飼育は単独飼育を行い、体重、餌重量を毎日測定した。また Day 0 から毎日、被験物質投与前に *in vivo* イメージングを行った。麻酔後、ICR 系の E-Rep マウスの場合は D-luciferin/PBS 溶液を 10 mL/kg 体重で腹腔内に投与し、10 分後、腹面から撮影を行った。被験物質投与開始 1 週間後 (Day 7) に最後の *in vivo* イメージングを行った後、マウスを安楽死させ、各臓器を摘出後、臓器重量を測定した。さらに各臓器については、ホモジナイズを行い、各臓器のルシフェラーゼ活性を検出した。

#### 4. 研究成果

##### ① 28 日間反復投与試験 (高用量投与の結果)

BHPF の一般的な毒性を把握するために、経口投与での 28 日間反復投与毒性試験を行うとともに、雌性生殖機能への影響について検討を行った。高用量群 (93.75  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) と低用量群 (75  $\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ ) の 2 群の BHPF 投与群を設定し検討を行ったところ、どちらの用量も体重増加量、摂餌量に影響は認められなかった。投与終了後の脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、胃、大腸、小腸、子宮、卵巣の重量には影響を与えなかった。また陽性対象群としてタモキシフェン (TAM: 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) についても検討を行ったが、前述のエンドポイントには影響を与えなかった。さらに性周期に対する検討を行ったところ、TAM 投与群において、性周期サイクルの有意な減少、休止期と発情期の期間の有意な短縮と発情後期の有意な延長が確認されたが、高用量の BHPF 投与群では性周期サイクルの減少傾向が認められたものの、それ以外の影響は認められなかった。

##### ② 28 日間反復投与試験 (中用量投与の結果)

これまでに検討を行ってきた高用量 (93.75  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) および低用量 (75  $\text{ng}/\text{kg}/\text{day}$ ) の BHPF に加え、0.15、3.75、37.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  の中用量域での雌性マウスに対する 28 日間反復投与毒性試験を行った。特に 93.75  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群は投与液の濃度が高すぎて溶液ではなく懸濁液であったため、改めて溶液として投与できる最高用量として 37.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  を設定し、再検討を行った。その結果、どの用量群においても体重増加量、摂餌量に影響は認められなかった。またいずれの用量群も、投与終了後の脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、胃、大腸、小腸、子宮、卵巣の重量には影響を与えなかった。また肝臓、腎臓、子宮については病理組織学的解析を行ったが、特段の変化は認められなかった。性周期に対しては特段の影響は認められなかった。以上の結果から、BHPF は検討したいずれの用量においても、毒性所見に繋がるほど大きな毒性影響は与えない可能性が示唆された。

##### ③ BHPF の催奇形性

BHPF の次世代影響を検討するために、出生前発生毒性試験を行った。BHPF を投与した母動物について投与期間中に死亡や流産は認められなかった。また、投与期間中の体重変化と摂餌量および GD18 における子宮重量についても、BHPF 投与による顕著な変化は認められなかった。BHPF を投与した母動物の GD18 における血清中の T4、T3、TSH レベルについて検討を行ったところ、BHPF 曝露による甲状腺関連ホルモンレベルの変動はみられなかった。また甲状腺の組織学的解析についても検討を行ったところ、BHPF 曝露群において甲状腺の組織学的異常は観察されなかったことから、妊娠期の BHPF 曝露は母体の甲状腺機能に影響を与えないことが明らかとなった。胎仔への影響については、雌胎仔重量が 3.75  $\text{mg}/\text{kg}$  BHPF 投与群では対照群と比較して有意な増加が認められたものの、着床数、胎仔数、胎盤重量、AGD 等に BHPF 投与による顕著な変化は認められなかった。また、外表・内臓検査においても BHPF 投与による異常は確認されなかった。さらに、骨格検査においても BHPF 投与による明らかな異常は認められなかった。以上より、妊娠期の BHPF 曝露は胎児の臓器・骨格形成等には影響を与えず、懸念された催奇形性や発生毒性を示さないことが確認された。

##### ④ *In vivo* における BHPF のエストロゲン作動性評価

BHPF の *in vivo* におけるエストロゲン作動性を検証するために、E-Rep マウスを用いた解析を行った。当初、BHPF を E2 と同時投与した条件において、一部の臓器でレポーター分子の発現上昇が確認されたことから、BHPF は内因性エストロゲンの作用を増強する可能性が示されていた。そこで本研究では、この作用に関する詳細な検討を行うために、経時的な *in vivo* イメージング解析と各臓器におけるエストロゲン作動性について検討を行った。その結果、BHPF 単独投与時においてはいずれの組織においてもエストロゲン作動性は認められなかった。卵巣を摘出した E-Rep マウスを用いたエストロゲン作用の検出は十分な感度を持つことが既に確認されている[3]ため、BHPF は *in vivo* においても単独ではエストロゲン作用を示さないことが明らかとなった。一方で、BHPF の抗エストロゲン作用を検出するために、E2 と同時投与した条件で検討したところ、有意ではないものの子宮や脳、骨においてエストロゲン作用を増強する傾向が認められた。しかしその一方で、E2 と同時に陽性コントロールである TAM を投与しても、経時的 *in vivo* イメージングおよび臓器レベルにおけるレポーターアッセイとともに、E-Rep マウスのレポー

ター分子の有意な発現抑制は確認できなかった。この結果は、卵巣を摘出した E-Rep マウスに外来的に E2 を補充した系では、インタクトな雌性動物のエストロゲン状態が再現できておらず、それ故に被験物質の抗エストロゲン作用が検出できていない可能性が示唆された。今後、E-Rep マウスを用いた抗エストロゲン作用の検出には、卵巣を摘出しないインタクトな系で評価する条件を見出す必要があると考えられた。また BHPF の *in vivo* における抗エストロゲン作用についても、適切な評価系を用いて再評価を行う必要がある。

#### ⑤ ヒトにおける BHPF 曝露と月経不順との因果関係の疫学的調査

ペットボトル飲料を常飲している北京大学の学生ボランティアの血中から一定レベルの BHPF が検出されたことから、少なからずヒトは BHPF に曝露していることが明らかとなった。この結果を踏まえ、ヒトにおける BHPF の抗エストロゲン作用に起因する健康影響を検討するために、北京大学人民医院に来院している月経不順の患者を対象に BHPF 曝露と月経不順との因果関係の調査を行う予定であったが、残念ながら新型コロナウイルス感染症の影響で、実施することができなかった。

#### <引用文献>

- 1) Zhang Z, Hu Y, Guo J, Yu T, Sun L, Xiao X, Zhu D, Nakanishi T, Hiromori Y, Li J, Fan X, Wan Y, Cheng S, Li J, Guo X, Hu J, Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice, *Nat. Commun.*, 8:14585 (2017)
- 2) Yoshida I, Ishida K, Yoshikawa H, Kitamura S, Hiromori Y, Nishioka Y, Ido A, Kimura T, Nishikawa JI, Hu J, Nagase H, Nakanishi T, *In vivo* profiling of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced estrogenic/anti-estrogenic effects in female estrogen-responsive reporter transgenic mice. *J. Hazard. Mater.*, 385:121526 (2020).
- 3) Ishida K, Furukawa M, Kunitani M, Yamagiwa R, Hiromori Y, Matsumaru D, Hu J, Nagase H, Nakanishi T, Novel, highly sensitive, *in vivo* screening method detects estrogenic activity at low doses of bisphenol A. *J. Hazard. Mater.*, 445, 130461 (2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 中西 剛	4. 巻 58
2. 論文標題 内分泌かく乱に起因する生殖発生毒性評価の問題点とその将来展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 44 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.58.1_44	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 -
1. 著者名 Jia Yingting, Zhang Hong, Hu Wenxin, Wang Lei, Kang Qiyue, Liu Jiaying, Nakanishi Tsuyoshi, Hiromori Youhei, Kimura Tomoki, Tao Shu, Hu Jianying	4. 巻 426
2. 論文標題 Discovery of contaminants with antagonistic activity against retinoic acid receptor in house dust	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hazardous Materials	6. 最初と最後の頁 127847 ~ 127847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhazmat.2021.127847	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 Ma Haojia, Ishida Keishi, Xu Chenke, Takahashi Kyosuke, Li Yu, Zhang Chenhao, Kang Qiyue, Jia Yingting, Hu Wenxin, Matsumaru Daisuke, Nakanishi Tsuyoshi, Hu Jianying	4. 巻 290
2. 論文標題 Triphenyl phosphate delayed pubertal timing and induced decline of ovarian reserve in mice as an estrogen receptor antagonist	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Pollution	6. 最初と最後の頁 118096 ~ 118096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envpol.2021.118096	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 Dungkokkrud Pinyapach, Tomita Shunsuke, Hiromori Youhei, Ishida Keishi, Matsumaru Daisuke, Mekada Kyoko, Nagase Hisamitsu, Tanaka Keiichi, Nakanishi Tsuyoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Alginate-coated activated charcoal enhances fecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice, with fewer side effects than uncoated one	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 379 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Capitao Ana M.F., Lopes-Marques Monica, Pascoa Ines, Sainath S.B., Hiromori Youhei, Matsumaru Daisuke, Nakanishi Tsuyoshi, Ruivo Raquel, Santos Miguel M., Castro L. Filipe C.	4. 巻 797
2. 論文標題 An ancestral nuclear receptor couple, PPAR-RXR, is exploited by organotins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 149044 ~ 149044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2021.149044	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 Yu Li, Haojia Ma, Ruichao Chen, Hong Zhang, Tsuyoshi Nakanishi, Jianying Hu	4. 巻 55
2. 論文標題 Maternal transfer of 2-ethylhexyl diphenyl phosphate leads to developmental toxicity possibly by blocking the retinoic acid receptor and retinoic X receptor in Japanese Medaka ( <i>Oryzias latipes</i> ).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Science & Technology	6. 最初と最後の頁 5056-5064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.0c06809	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 Shoko Ogushi, Yuya Yoshida, Tsuyoshi Nakanishi, Tomoki Kimura	4. 巻 21
2. 論文標題 CpG site-specific regulation of metallothionein-1 gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21175946	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya Yamamoto, Youhei Hiromori, Daisuke Matsumaru, Yoichiro Ishii, Yuki Takeshita, Iori Tsubakihara, Tomoki Kimura, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi	4. 巻 45
2. 論文標題 Tri-substituted organotin compounds, but not retinoic acid, are potent ligands of complement component 8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 581-587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.45.581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichiro Yoshida, Keishi Ishida, Hiroshi Yoshikawa, Sho Kitamura, Youhei Hiromori, Yasushi Nishioka, Akiko Ido, Tomoki Kimura, Jun-Ichi Nishikawa, Jianying Hu, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi	4. 巻 385
2. 論文標題 In vivo profiling of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced estrogenic/anti-estrogenic effects in female estrogen-responsive reporter transgenic mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hazardous Materials	6. 最初と最後の頁 121526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhazmat.2019.121526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shoko Ogushi, Shuji Ikemoto, Nobuhiko Miura, Tsuyoshi Nakanishi, Tomoki Kimura	4. 巻 3
2. 論文標題 Cadmium inhibits all-trans-retinoic acid-induced increase of nitroblue tetrazolium reduction activity and induces metallothionein 1G expression in human acute myelocytic leukemia HL-60 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 34-38
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomoki Kimura, Takuomi Hosaka, Tsuyoshi Nakanishi, Osamu Aozasa	4. 巻 44
2. 論文標題 Long-term cadmium exposure enhances metallothionein-1 induction after subsequent exposure to high concentrations of cadmium in P1798 mouse lymphosarcoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 309-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wenxin Hu, Yingting Jia, Qiyue Kang, Hui Peng, Haojia Ma, Shiyi Zhang, Youhei Hiromori, Tomoki Kimura, Tsuyoshi Nakanishi, Lemin Zheng, Yifu Qiu, Zhaobin Zhang, Yi Wan, Jianying Hu	4. 巻 127
2. 論文標題 Screening of house dust from chinese homes for chemicals with liver X receptors binding activities and characterization of atherosclerotic activity using an in vitro macrophage cell line and ApoE-/- mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Health Perspectives	6. 最初と最後の頁 117003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1289/EHP5039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Elza S S Fonseca, Youhei Hiromori, Yoshifumi Kaite, Raquel Ruivo, Joao N Franco, Tsuyoshi Nakanishi, Miguel M Santos, L Filipe C Castro	4. 巻 10
2. 論文標題 An orthologue of the retinoic acid receptor (RAR) is present in the Ecdysozoa Phylum Priapulida.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes10120985	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kerstin Torner, Tsuyoshi Nakanishi, Tomoaki Matsuura, Yasuhiko Kato, Hajime Watanabe	4. 巻 13
2. 論文標題 Genomic integration and ligand-dependent activation of the human estrogen receptor in the crustacean <i>Daphnia magna</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0198023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ana M.F. Capitaio, Monica S. Lopes-Marques, Yoichiro Ishii, Raquel Ruivo, Elza S.S. Fonseca, Ines Pascoa, Rodolfo P. Jorge, Malanie A.G. Barbosa, Youhei Hiromori, Takayuki Miyagi, Tsuyoshi Nakanishi, Miguel M. Santos, L. Filipe C. Castro	4. 巻 52
2. 論文標題 Evolutionary Exploitation of Vertebrate Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma by Organotins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environmental Science and Technology	6. 最初と最後の頁 13951-13959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.8b04399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 アンドロゲン高産生マウスを用いたアンドロゲン依存的なエンドポイントの同定と毒性試験への応用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 石田 慶士、中西 剛
2. 発表標題 In vivoイメージングを用いたダイオキシンのエストロゲンシグナルかく乱評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 In vivo イメージングを応用した新規エストロゲン作動性スクリーニング試験法の確立
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 In vivoイメージングを応用した新規エストロゲン作動性スクリーニング試験法の確立
3. 学会等名 第23回環境ホルモン学会研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 ヒト型胎盤内分泌機能を持たせたヒト化マウスにおける生殖発生毒性
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南川 祥輝、石田 慶士、森 一馬、辰巳 佳乃子、松丸 大輔、田熊 一敞、中西 剛
2. 発表標題 神経分化トレーサーマウスを用いた新規発達神経毒性評価系の有用性検証
3. 学会等名 フォーラム2021： 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田 慶士、南川 祥輝、森 一馬、松丸 大輔、中西 剛
2. 発表標題 新規発達神経毒性評価系開発に向けた神経分化トレーサーマウスの解析
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田慶士、南川祥輝、森 一馬、松丸大輔、中西 剛
2. 発表標題 化学物質の発達神経毒性解明に向けた神経分化トレーサーマウスの構築
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本勝也、松丸大輔、廣森洋平、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 リポカリン分子 C8 の有機スズ化合物との結合性およびその毒性発現に与える影響の解析
3. 学会等名 生命金属に関する合同年会 (Consortium of Metal Biosciences 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松丸大輔、村嶋亜紀、宮川信一、原田理代、山田 源、中西 剛
2. 発表標題 三次元イメージング技術を用いた総排泄腔分割の解析：発生異常メカニズムの解明に向けて
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平野貴大、松丸大輔、伊藤圭祐、目加田京子、西岡 康、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 アンドロゲン高産生マウスを用いた抗アンドロゲン作動性毒性試験の確立と影響評価
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本勝也、松丸大輔、椿原伊織、青木 明、廣森洋平、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 リポカリン分子 C8 はトリフェニルスズの肝臓毒性発現に対し防御的に機能する
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本勝也、椿原伊織、井戸章子、永瀬久光、松丸大輔、中西 剛
2. 発表標題 リポカリン分子C8 の重金属毒性防御機構の解明に向けて：重金属結合性の検討
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 重金属によるエストロゲンシグナルのかく乱
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 核内受容体を介した化学物質の生体影響
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 有機スズ化合物による雌性性周期かく乱作用とその分子メカニズム
3. 学会等名 第46回 日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國谷昌毅、古川誠之、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 In vivoイメージングを応用したビスフェノールAの低用量エストロゲン作動性評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野貴大、伊藤圭祐、目加田京子、西岡 康、松丸大輔、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 アンドロゲン高産生マウスを用いた抗アンドロゲン作動性スクリーニングのための新規エンドポイントの探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakanishi T, Ido A, Hiromori Y, Nagase H, Jianying Hu
2. 発表標題 Occurrence of fibrates and their metabolites in source and drinking water in Shanghai and Zhejiang, China
3. 学会等名 15th International Congress of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋京佑、國谷昌毅、石田慶士、廣森洋平、永瀬久光、Jianying Hu、中西 剛
2. 発表標題 有機リン系難燃剤Triphenyl phosphateのin vivoエストロゲン作動性と生殖毒性に関する研究
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野貴大、伊藤圭祐、目加田京子、西岡 康、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 アンドロゲン高産生マウスを用いた化学物質の新規抗アンドロゲン作用スクリーニング系の構築
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國谷昌毅、古川誠之、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたビスフェノールAの低用量影響評価
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 重金属による免疫機能の老化
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 水系環境中に存在する核内受容体作動性ハザードの生体影響
3. 学会等名 第21回環境ホルモン学会研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 剛
2. 発表標題 水系環境中に存在する核内受容体作動性ハザードの生体影響
3. 学会等名 平成30年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部 衛生化学部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣森洋平、Wenxin Hu、Fumei Gao、Hong Zhang、荒川脩平、原田均、永瀬久光、中西 剛、Jianying Hu
2. 発表標題 有機リン系難燃剤のヒト胎盤の内分泌機能に対する影響
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤圭祐、目加田京子、西岡康、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 46,XX性分化疾患モデルマウスにおける抗アンドロゲン剤の生殖機能回復効果の解析
3. 学会等名 フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國谷昌毅、古川誠之、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたin vivoスクリーニング試験法の構築と非線形応答反応の検出
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤圭祐、目加田京子、西岡康、永瀬久光、中西 剛
2. 発表標題 XX性分化疾患モデルマウスを用いた抗アンドロゲン剤の生殖機能異常の回復効果の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國谷昌毅, 古川誠之, 永瀬久光, 中西 剛
2. 発表標題 エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたエストロゲン作動性化学物質の非線形応答反応の検出
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	永瀬 久光 (Nagase Hisamitsu)  (40141395)	岐阜薬科大学・薬学部・名誉教授  (23701)	
研究分担者	木村 朋紀 (Kimura Tomoki)  (70340859)	摂南大学・理工学部・准教授  (34428)	
研究分担者	井戸 章子 (Ido Akiko)  (00336629)	岐阜薬科大学・薬学部・助教  (23701)	

	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
研究協力者	胡 建英 (Hu Jianying)	北京大学・College of Urban and Environmental Sciences・教授	



6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	カストロ フリップ  (Castro L. Filipe C.)	ポルト大学・Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research・教授	

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