

日本内分泌攪乱物質学会 第27回研究発表会 プログラム・抄録集

しゃくぶくしょうじゅ すいてきせきせん
折伏摂受と水滴石穿

～この世界は誰のもの？持続可能な共生への道～



開催：2025年12月11日(木)、12日(金)
会場：文部科学省研究交流センター（つくば市）
実行委員長：久保和彦（千鳥橋病院 副院長）
松島綾美（九州大学大学院理学研究院教授）
事務局：日本内分泌攪乱物質学会 第27回研究発表会事務局
E-mail: secretariat@jsedr.org、Tel: 03-6277-0095

<https://jsedr.org/research.html>



日本内分泌攪乱物質学会

日本内分泌攪乱物質学会
第 27 回研究発表会

テ ー マ : 『折伏摂受と水滴石穿
～この世界は誰のもの？持続可能な共生への道～』

開 催 日 : 2025 年 12 月 11 日 (木) ・ 12 日 (金)

会 場 : 文部科学省研究交流センター (つくば市)

実行委員長 : 久保 和彦 (千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
松島 綾美 (九州大学大学院理学研究院)

抄録集は Web でご覧いただけます。

<https://jsedr.org/abstract2025/>

ID: jsedr2025

Password: tsukuba1211

日本内分泌攪乱物質学会 第 27 回研究発表会

ご挨拶

このたびは日本内分泌攪乱物質学会第 27 回研究発表会に御参加、御発表いただき、誠にありがとうございます。無事開催にこぎつけましたこと、会員の皆様だけでなく、ご支援いただいた企業・団体の方々のご支援の賜物と厚く御礼申し上げます。

さて、私たち九州の研究者が実行委員長を務めさせて頂くのは国際シンポジウムとの併催が終了して以降、2013 年第 16 回を主催された有蘭幸司（当時熊本県立大学）以来 12 年ぶりのことです。どちらの年もヘビ年ですが、ヘビには医療・薬の象徴、不老不死、金運上昇などのイメージがあります一方、聖書ではずる賢く誘惑するものとして描かれており、陰陽両面を併せ持っています。私たちが取り扱う内分泌攪乱物質も、元々は人類に役に立つと期待されて生成された人工化学物質や地域に根差す天然化学物質だったわけですが、その利用、廃棄、管理等において環境中に排出されたために悪影響を有するという陰陽両面を併せ持っており、不思議な縁を感じているところでございます。

会場は茨城県つくば市の文部科学省研究交流センターになりました。この会場は 2016 年第 19 回以来の研究発表の場となります。国家主導の働き方改革のため 9 時から 17 時までしか使えず、かつ 17 時には締め出されるため以前より発表会の総時間は短くなっているものの非常に魅力あるシンポジウム、セッション、一般口演、ポスター発表が揃いました。本研究発表会に最新の研究成果や技術が集い、活発な議論を通して新しいアイデアや知見が生まれることを切に願っております。

最後に、本研究発表会の開催にあたり多大なるご協力を賜りました関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。どの研究者も若い頃に他大学、施設との交流が明日への糧となって今日に至っていると思います。そのような場を提供できるよう準備させていただいております。皆様のご参加・ご来場を心よりお待ちしております。

日本内分泌攪乱物質学会 第 27 回研究発表会

実行委員長 久保和彦（千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

松島綾美（九州大学大学院理学研究院）

12月11日(木)	
9:30	9:15 受付開始
10:00	9:55 開会挨拶
	10:00 会長講演 鯉淵 典之
10:30	10:30 実行委員長講演 1 久保 和彦
11:00	11:00 実行委員長講演 2 松島 綾美
	休憩
11:30	11:30 一般演題1 「プラスチック汚染」 座長：松島 綾美
12:00	12:30
12:30	12:30
13:00	ランチ
13:30	14:00
14:00	14:00 ポスターセッション(奇数)
14:30	14:30
15:00	14:30 一般演題2「生物影響」 座長：宮崎 航
	15:15
	「話題提供」 15:30
15:30	休憩
16:00	15:40 シンポジウム1 『「世界一の安全・安心社会の実現」 を目指す未来社会創造事業』 座長:田中 宏明
16:30	16:40
17:15	懇親会

12月12日(金)	
9:00	開場
9:30	セッション 「エコチル調査の現在－研究成果と 将来展望」 座長:戸高 恵美子
	10:15
	休憩
10:25	シンポジウム2 「新興化学物質の環境分析と リスク評価の新展開」 座長： 鑓迫 典久
	11:25
11:25	ランチ
	12:55
12:55	ポスターセッション(偶数)
	13:25
13:25	シンポジウム3 「人の環境化学物質汚染への 医療の現場からの取り組み」 座長：久保 和彦
	14:15
	休憩
14:25	一般演題3「ヒトへの影響」 座長：江口 哲史
	15:25
15:25	表彰式・閉会式 15:40

プログラム

12月11日(木)

■会長講演 10:00-10:30

「内分泌攪乱物質学会の過去・現在・未来」

鯉淵 典之(日本内分泌攪乱物質学会会長 / 群馬大学)

■実行委員長講演 1 10:30-11:00

「臨床医にとって本学会はどう見えるか？」

久保 和彦(公益社団法人 福岡医療団 千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

■実行委員長講演 2 11:00-11:20

「内分泌攪乱物質ビスフェノールの標的受容体研究

– BPA-free から BPA-NI(BPA-Non Intentionally added)の流れのなかで –」

松島 綾美(九州大学大学院理学研究院化学部門)

■一般演題 1「プラスチック汚染」 11:30-12:30

松島 綾美(九州大学大学院理学研究院化学部門)

01-1 「Nanoplastics and the Developing Brain: Early-Life Oral Exposure and Size-Dependent Accumulation」

○Yang Mi¹, Tomohiro ITO¹, Kosuke TANAKA², Fumihiko Maekawa¹

¹ Health and Environmental Risk Division, National Institute for Environmental Studies, ² Material Cycles Division, National Institute for Environmental Studies

01-2 「素材やサイズの異なるマイクロプラスチックの生態影響評価」

○兼藤 亮太郎、岡崎 友紀代、鎌迫 典久
愛媛大学大学院農学研究科

01-3 「有機フッ素化合物による胎盤合体化・機能攪乱における脱リン酸化阻害剤の効果」

○宮崎 航^{1,2}、櫻木 青¹、宮崎 光江^{1,2}

¹ 弘前大学大学院保健学研究科生体検査科学領域

² 弘前大学大学院保健学研究科生体応答科学研究センター

01-4 「バイオプラスチック添加剤による芳香族炭化水素受容体 (AHR) 活性化能のインシリコ QSAR 予測」

○山根 進太郎¹, Nurlatifah²、中田 晴彦², Nguyen Minh Tue³, 国末 達也³, 岩田 久人³

¹ 愛媛大学大学院 理工学研究科、² 熊本大学 先端科学研究部、

³ 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター (CMES)

■一般演題 2 「生物影響」

14:30-15:30

座長:宮崎 航(弘前大学大学院 保健学研究科)

02-1 「オオミジンコのキトビアーゼ活性は脱皮ホルモン作用のバイオマーカーとして使えるか？」

○渡部 春奈、阿部 良子、小田 悠介、山本 裕史

国立環境研究所 環境リスク・健康領域

02-2 「甲状腺刺激ホルモンノックアウトと T4 レスキューによる甲状腺ホルモン依存的生殖能力障害の因果評価」

○明正 大純^{1,2}、小林 亨^{1,2}

¹静岡県立大学食品栄養科学部学部環境生命科学科、

²静岡県立大学院薬食生命学府生態発生遺伝学研究室

02-3 「エピジェネティック毒性から見た生殖発生毒性試験」

○澁谷 徹、堀谷 幸治

環境エピジェネティクス研究所

■話題提供 15:15-15:30

「内分泌かく乱物質(環境ホルモン)の「ガン、認知症などへの影響」研究の最近の進歩：新しい化学物質群とそれらの複合汚染」

黒田 洋一郎(環境脳神経科学情報センター)

■シンポジウム 1 「世界一の安全・安心社会の実現」を目指す未来社会創造事業」 15:40-16:40

座長：田中 宏明(京都大学 / 信州大学)

SY1-1 「健全な社会と人を支える安全安心な水循環系の実現」

田中 宏明(京都大学 / 信州大学)

SY1-2 「下水疫学の社会実装」

井原 賢(高知大学)

SY1-3 「オゾンを用いた薬剤耐性リスク並びに化学物質汚染リスクの低減効果と実装」

西村 文武(京都大学)

SY1-4 「経済的に実現可能な真空紫外線ベースの PFAS 浄水処理の可能性」

松下 拓(北海道大学)

12 月 12 日 (金)

■セッション「エコチル調査の現在—研究成果と将来展望」

9:30-10:15

座長：戸高 恵美子(千葉大学予防医学センター)

S-1 「千葉ユニットセンターの研究より」

山本 緑(千葉大学予防医学センター)

S-2 「宮城ユニットセンターの研究より」

大田 千晴(東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野)

S-3 「高知ユニットセンターの研究より」

安光 ラヴェル 香保子(高知大学)

■シンポジウム 2「新興化学物質の環境分析とリスク評価の新展開」

10:25-11:25

座長：国末 達也(愛媛大学沿岸環境科学研究センター)

鑑迫 典久(愛媛大学大学院農学研究科)

SY2-1 「タイヤから溶出する添加剤由来化合物の網羅的スクリーニング」

国末 達也(愛媛大学沿岸環境科学研究センター)

SY2-2 「新興 PFAS を追う：環境水・野生生物における網羅的スクリーニングと分析課題」

田上 瑠美(愛媛大学沿岸環境科学研究センター)

SY2-3 「室内の新興化学物質：ヒトやペット動物への影響評価を考える」

水川 葉月(愛媛大学大学院農学研究科環境保全学コース)

SY2-4 「メダカを用いた PFAS のモニタリング調査」

鑑迫 典久(愛媛大学大学院農学研究科)

■シンポジウム 3「人の環境化学物質汚染への医療の現場からの取り組み」 13:25-14:15

座長：久保 和彦(公益社団法人 福岡医療団 千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

SY3-1 「大阪ダイキン工場周囲の PFAS 汚染の実態」

大島 民旗(淀川勤労者厚生協会 相川診療所 所長(内科医))

SY3-2 「昭島地域における PFAS 汚染と対策」

大山 美宏(健生会 昭島相互診療所 副所長(内科医))

SY3-3 「ポリファーマシーに対する病院薬剤師の取り組み」

加未 由彩(福岡医療団 千鳥橋病院 薬剤部科長(薬剤師))

■一般演題 3「ヒトへの影響」 14:25-15:25

座長：江口 哲史(千葉大学予防医学センター)

03-1 「ベトナム枯葉剤汚染地における臍帯血液中ホルモン濃度と新生児の先天性代謝異常疾患」

○尾山 木綿子¹, Khanh Nguyen², Nguyen Thanh Hai², Xuyen Thi Nguyen³, Le Thai Anh²,
Nam Duc Vu³, Chi Van Vo⁴, 中山 祥嗣⁵, 城戸 照彦⁶, 溝上 敦⁶, 板谷 智也⁷, 本間 誠次郎^{2,6}

¹東京純心大学、²ベトナム国家大学、³ベトナムアカデミー、

⁴フーカット医療センター（ビンデン省）、⁵国立環境研究所、⁶金沢大学、⁷宮崎大学

03-2 「農薬再評価、新規農薬登録におけるリスク評価の課題」

○木村－黒田 純子

環境脳神経科学情報センター

03-3 「因果推論の科学、反応論、用量反応曲線の適用による自閉症など発達障害児をもたらす
主な原因である農薬の特定、無毒性量(NOEL), 一日摂取許容量(ADI) の算定」

○橋本 正則

理学博士、MS パフォーマンス研究所

03-4 「複合汚染の現在と今後 ― 生殖機能・神経発達・呼吸器疾患への長期的影響を中心に ―」

○曾根 秀子¹、加藤 毅²

¹横浜薬科大学大学院薬学研究科、²群馬大学情報学部

プログラム(ポスター)

コアタイム：12月11日(木) 14:00-14:30(奇数)

12月12日(金) 12:55-13:25(偶数)

- P-1 「スナメリの臓器・組織に適用可能な PFAS 分析法の確立と組織分布の解析」
○西岡 咲希¹、田上 瑠美¹、須之内 朋哉¹、野見山 桂¹、落合 真理²、田島 木綿子³、
国末 達也¹
¹愛媛大学 先端研究院 沿岸環境科学研究センター、²麻布大学 生命・環境科学部、
³国立科学博物館
- P-2 「Xenopus 幼生を用いた化学物質の甲状腺ホルモン (TH) かく乱活性の in vivo 検出：
エストロゲンによる vtg 誘導は TH 依存性である」
○小林 亨¹、杉島 友美¹、熊倉 雅彦²、明正 大純¹
¹ 静岡県立大学環境生命、² 日本歯科大学新潟生命歯学部解剖第2
- P-3 「オオミジンコを用いる抗幼若ホルモン(JH)作用スクリーニング試験法の開発：
JH 受容体結合阻害剤及び JH 生合成阻害剤の検出に向けた検討」
○小田 悠介¹、渡部 春奈¹、酒井 琴和²、石川 英律²、山本 裕史¹
¹国立環境研究所 環境リスク・健康領域、²いであ株式会社
- P-4 「ゼブラフィッシュ胚を用いた PFOA 代替物質 (HFPO-DA, HFPO-TA, HFPO-TeA) の
甲状腺ホルモンへの影響評価」
○山本 愛依¹、田上 瑠美¹、久保田 彰²、国末 達也¹、野見山 桂
¹愛媛大学先端研究院沿岸環境化学研究センター、²帯広畜産大学グローバルアグロメディ
シン研究センター
- P-5 「ゼブラフィッシュ胚を用いた内分泌かく乱作用マルチスクリーニング法の確立」
○久保田 彰¹、縄司 奨²
¹帯広畜産大学獣医学研究部門、²化学物質評価研究機構
- P-6 「感熱紙顔色剤・増感剤がヒト乳がん細胞に及ぼす影響」
○久留戸 涼子¹、阿部 眞大¹、山田 建太²
¹常葉大学教育学部、²常葉大学社会環境学部
- P-7 「柑橘フラボノイド・タンゲレチンによる AhR 活性化の抑制作用」
○平野 将司¹、野口 七海¹、宮坂 雄暉²、古村 響²、石橋 弘志³
¹東海大学農学部、²東海大学大学院農学研究科、³愛媛大学大学院農学研究科
- P-8 「神経毒性の共通 Key event への作用を評価するための in vitro アッセイ系の構築と
現行農薬類の複合影響評価への応用」
○平野 哲史¹、池中 良徳²、星 信彦³、田渕 圭章¹
¹富山大学 研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット、
²北海道大学 One Health リサーチセンター、
³神戸大学大学院 農学研究科 応用動物学講座 動物分子形態学分野

- P-9 「内分泌攪乱物質スクリーニングのための高感度アンドロゲン受容体活性評価系」
○金崎 康平¹、中村 圭太¹、小野原 永遠¹、梶山 尊¹、荒巻 光汰¹、松島 綾美^{1,2}
¹九州大学大学院理学府化学専攻、²九州大学大学院理学研究院化学部門
- P-10 「卵巣摘出マウスの子宮肥大試験を用いた 12 化合物の内分泌かく乱作用のスクリーニング評価」
○五十嵐 智女¹、横田 理¹、相田 麻子¹、西村 拓也¹、北嶋 聡²、山田 隆志¹
¹国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部、
²国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部
- P-11 「イミダクロプリドが海産甲殻類アミ *Americamysis bahia* の繁殖に及ぼす影響評価」
○池上 歩希¹、内田 雅也¹、平野 将司²、富永 伸明¹、有菌 幸司³、石橋 弘志⁴
¹有明工業高等専門学校創造工学科、²東海大農学部食生命科学科、³熊本大学薬学教育部、
⁴愛媛大学大学院農学研究科
- P-12 「ミナミメダカ繁殖機能に及ぼすヒト医薬品（抗うつ薬・抗精神病薬）の複合曝露影響」
猿渡 侑司¹、高濱 要資¹、山下 綾乃²、中田 典秀³、井原 賢⁴、薙平 裕次⁴、
宮川 信一⁵、天谷 貴史⁶、村田 良介⁶、征矢野 清⁶、○長江 真樹¹
¹長崎大学総合生産科学研究科、²長崎大学環境科学部、³神奈川大学化学生命学部、
⁴高知大学教育研究部自然科学系農学部、⁵東京理科大学先進工学部、⁶長崎大学海洋未来イノベーション機構
- P-13 「メチルフェニデート曝露によるミナミメダカ胚発生および仔魚行動への影響評価」
立岡 綾奈、○薙平 裕次
高知大学農林海洋科学部
- P-14 「環境医薬品によるメダカの脳の神経活動への影響」
○大泉 貴絵、宮川 信一
東京理科大学大学院 先進工学研究科
- P-15 「3-methyl-4-nitrophenol (MNP) の幼若期曝露が雌ラットの春機発動及び性特異的行動に及ぼす影響」
○前田 侑輝拓¹、金丸 颯²、堤 恋結、武藤 里加子²、江口 凜²、竹田 桜瑛²、渡辺 元³、
近藤 保彦⁴、柳澤 利枝⁵、宇田川 理⁵、川口 真以子^{1,2}
¹明治大学大学院 農学研究科、²明治大学 農学部、³明治大学 研究・知財戦略機構(OSRI)、
⁴帝京科学大学 生命環境学部、⁵国立環境研究所 環境リスク・健康領域
- P-16 「α-ナフトフラボン曝露は妊娠マウスで巣作り“速度”を低下させるのか？」
○村田 信喜、杉田 和俊、吉岡 亘
麻布大学獣医学部
- P-17 「ポリネーター保護と農薬評価制度：ミツバチ・野生ハナバチへの影響の現状と課題」
○遠山 千春
東京大学、環境健康科学技術国際コンサルティング
- P-18 「メダカにおける TRIAC とエストロゲン共曝露が脊椎骨形成に及ぼす影響」
明正 大純^{1,2}、○岡部 佑太¹、小林 亨^{1,2}
¹静岡県立大学食品栄養科学部学部環境生命科学科、
²静岡県立大学院薬食生命科学府生態発生遺伝学研究室

- P-19 「内分泌攪乱作用に関与するメダカエストロゲン受容体サブタイプの同定」
○清水 慧花、室田 修平、中島 啓、宮川 信一
東京理科大学大学院 先進工学研究科
- P-20 「新生仔期 DES 曝露によるマウス生殖器官への DNA メチル化解析」
○松橋 愛理、山崎 翔、宮川 信一
東京理科大学大学院 先進工学研究科
- P-21 「妊娠中のカドミウム曝露が子どもの発達に与える影響：エコチル調査より」
○増本 年男¹、天野 宏紀¹、大谷 眞二¹、上島 通浩²、山崎 新³、小林 弥生³、
黒沢 洋一¹
¹鳥取大学医学部、²名古屋市立大学 大学院医学研究科、
³国立環境研究所 環境リスク・健康領域
- P-22 「妊娠中の室内化学物質複合曝露が子どもの出生時体格に及ぼす影響」
高口 倅暉¹、○江口 哲史¹、川島 孝行²、鈴木 規道¹
¹千葉大学予防医学センター、²東京科学大学情報理工学院

抄 録

内分泌攪乱物質学会の過去・現在・未来

鯉淵 典之

日本内分泌攪乱物質学会 会長

本学会は1998年6月、国立環境研究所（当時）の森田昌敏先生を中心に設立された。設立当時は、1997年に和訳版が刊行された『奪われし未来』がベストセラーとなり、社会全体が「環境ホルモン問題」へ強い関心を寄せていた時期であった。1998年5月には環境庁（当時）が「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98」を発表し、CRESTをはじめとする大型研究費も次々と立ち上がった。

こうした社会状況に支えられ、学会の会員数は急速に増加した。2001年に鯉淵が入会した際の会員番号は2220であり、その勢いを象徴していた。また、環境省主催の「内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム」は毎年海外の著名研究者を招いて盛大に開催され、2007年には森田先生を大会長としてダイオキシン国際会議も行われた。研究資金も豊富で、関連研究は大きく発展した。

しかし2010年頃から、社会の「環境ホルモン」への関心は徐々に低下し、研究費も減少傾向となった。研究自体は地道に続けられてきたものの、学会の会員数はゆるやかに減少していった。研究費縮小だけでなく、学会として十分な情報発信ができていなかったこと、そして「環境ホルモン」という一般的には注目されるが学術的には正確とは言い難い名称を用い続けてきた点など、複合的な要因が影響していると思われる。

現在の会員数は約300名と、規模としてはかつてより大幅に縮小した。一方で研究対象は広がっている。従来の核内受容体リガンドであるステロイド・甲状腺ホルモン系に加え、ネオニコチノイドに代表される膜受容体を介する作用、さらには標的が未確定なPFASなど、多様な化学物質が研究の対象となっている。先人たちの努力に支えられ、これらの研究を着実に進めていけば、人類の未来が失われることはないだろう。

では、学会の未来はどうだろうか。本学会としてどのようにアイデンティティを保ち、発展していくべきかを考える必要がある。現在の研究の多様化は誤った方向ではないと考える。人類や野生生物を取り巻く状況を踏まえると、多様な化学物質の影響を、気候や食生活などの他の環境因子と関連づけて総合的に評価する「exposome」研究が求められているのではないだろうか。単独の研究室や単一の技法だけで研究が完結する時代はすでに終わっている。

「内分泌攪乱」を核に据えつつも、学際的研究を推進し、多施設が連携して exposome 研究を進めていくことこそが、本学会の次の発展につながるのではないだろうか。

臨床医にとって本学会はどう見えるか？

久保 和彦

公益社団法人 福岡医療団 千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

私が大学院時代に本学会は発足した。早速会員となった私は代表的内分泌攪乱物質であるビスフェノール A の微量周産期曝露によって成獣後のラットの行動と脳構造を解析し、本学会で発表を続けた。つまり、私は本学会に育てていたと言っても過言ではない。そして、当時本学会には臨床医も多数参加しており、まさに分析から野生生物、ヒトと地球生態系における環境問題における活発な議論がなされた。しかしながら、現在毎日患者を診療している臨床医はほぼいなくなってしまった。研究費の削減も理由の一つであろうが、そもそも当時の発表者たちの後継者が会員にならなかった、もしくは継続しなかったことが大きい。それはなぜなのだろう？臨床医ではない参加者の皆さんに知っていただきたいのは「我々臨床医はそもそも内分泌攪乱作用を治療として利用している」という点である。おそらく長年にわたって議論されてきた外因性の人工化学物質による内分泌攪乱作用が“良くない”ということに異論をはさむ臨床医は非常に少ないと思われるが、実際対面で内分泌攪乱作用が生物に悪いという議論は臨床医にとって非常に居心地の悪い環境である。どこまで臨床医ではない参加者の方々に意味が伝わるかわからないが、講演において臨床医から本学会がどう見えているのかを話させていただいて、再び臨床医を本学会に呼び戻すためにあえて今年の研究会のテーマを、

折伏摂受と水滴石穿 ～この世界は誰のもの？持続可能な共生への道～
とさせていただいた。学会で皆様にお会いできることを楽しみにしています。

How do medical Doctors see our society, JSEDR?

Kazuhiko Kubo

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Chidoribashi General Hospital

Japan society of endocrine disruptors research (JSEDR) was established during my graduate course in 1998. I have studied the effects of bisphenol A on the behavior and the structure of brain in rats with perinatal exposure and I have presented my results on the annual scientific meeting of JSEDR. This indicates that I have nursed by JSEDR. In the early stage, many medical doctors joined this society and presented their research in many fields such as analysis, the effects on animals and humans. However, almost all of medical doctors left from JSEDR because of some reasons and their successors did not enter JSEDR. Why? In fact, we, medical doctors, use the endocrine disrupting mechanisms to treat the patients with endocrinological impairment. This society where researchers study adverse effects of endocrine disruptors is not suitable to medical doctors. So, I want you to present this situation of medical doctors and to explore the another way of join of medical doctors through the explanation of theme of this meeting. I hope to see you at Tsukuba.

内分泌攪乱物質ビスフェノールの標的受容体研究
—BPA-free から BPA-NI (BPA-Non Intentionally added) の流れのなかで—

松島 綾美
九州大学大学院理学研究院化学部門

ショウジョウバエには哺乳類にあるエストロゲン受容体 (ER) は存在しない。しかし、相同タンパク質であるエストロゲン関連受容体 (ERR) がひとつだけ存在する。しかも、ヒトには ERR α 、ERR β 、ERR γ の 3 種類も ERR がある。このなかでも、ショウジョウバエの ERR にいちばん近いのは ERR γ である。これが、昆虫などのペプチドホルモン受容体の研究を行っていた私が ERR γ の研究を始めた経緯であり、ビスフェノール A (BPA) の研究に入った契機であった。エストロゲンである 17 β -エストラジオールは ERR γ とは結合しないが、ER の阻害剤である 4-ヒドロキシタモキシフェンは、ERR γ と結合する。これを利用し、ERR γ の結合試験系を構築する過程で、内分泌攪乱物質 BPA が結合することを見いだした。一方、BPA は ER には弱くしか結合しないため、当初は BPA の誘導体も同様に ER には低親和性であると考えられていたが、実際には極めて強く結合するビスフェノール誘導体が存在することを見出し、驚きをもって受け止めた。「BPA-free」と表示された製品の多くが BPA を含まないものの、BPA 誘導体を使用している場合が多く、こうした状況を踏まえ、BPA を意図的に使用しない「BPA-Non-Intentionally added (BPA-NI)」の概念が提唱され、ついに 2025 年には、EU が食品に触れる可能性がある製品に、BPA だけでなく BPA 誘導体を法的に規制するに至った。物質名 (CAS 番号) ではなく構造式で化学物質を規制するこの法律は斬新であり、この流れには、本学会員の研究成果の貢献も大きかった。

**Target Receptors of Endocrine-Disrupting Bisphenols:
From BPA-Free to BPA-Non-Intentionally Added (BPA-NI)**

Ayami Matsushima

Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyushu University

Drosophila melanogaster lacks the estrogen receptor (ER) found in mammals. However, it possesses a single homologous protein known as the estrogen-related receptor (ERR). In humans, there are three ERR subtypes—ERR α , ERR β , and ERR γ —and among them, *Drosophila* ERR is most closely related to human ERR γ . This evolutionary relationship led me, originally studying peptide hormone receptors in insects, to begin research on ERR γ , which ultimately became the starting point of my studies on bisphenol A (BPA). Although the natural estrogen 17 β -estradiol does not bind to ERR γ , 4-hydroxytamoxifen, an antagonist of ER, binds strongly to ERR γ . Utilizing this property, we established a binding assay system for ERR γ and discovered that the endocrine disruptor BPA also binds to ERR γ . Since BPA exhibits only weak binding to ER, it was initially assumed that BPA derivatives would also have low affinity for ER. Unexpectedly, we found that certain bisphenol derivatives bind extremely strongly. Furthermore, we learned that many products labeled “BPA-free” do not contain BPA itself but instead use BPA derivatives. In response to such findings, the concept of “BPA-Non-Intentionally added (BPA-NI)” materials was introduced. Finally, in 2025, the European Union enforced legislation restricting not only BPA but also its derivatives in materials that may come into contact with food. This innovative regulation, which defines restricted substances based on chemical structure rather than CAS numbers, represents a paradigm shift—and the contributions of researchers in our society, Japan Society of Endocrine Disruptors Research, have played a significant role in bringing about this development.

SY1-1

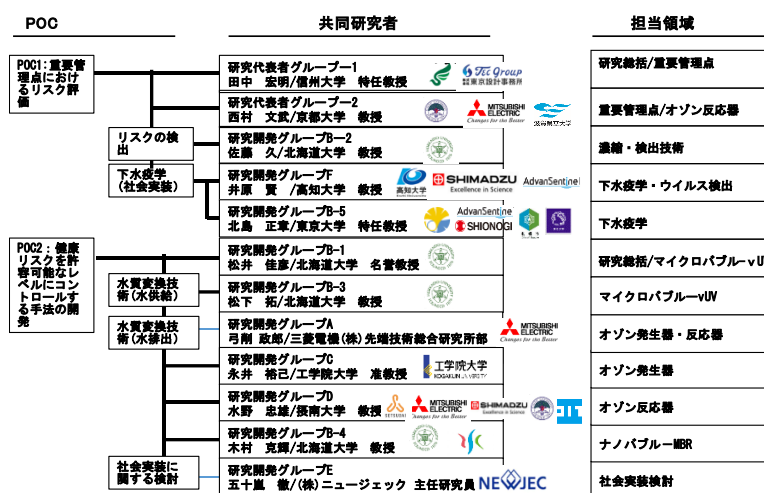
健全な社会と人を支える安全安心な水循環系の実現

○田中 宏明^{1, 2}、松井 佳彦³

¹京都大学、²信州大学工学部、³北海道大学

近年に国内でも通常の浄水処理では除去できない化学物質（有機フッ素化合物等）や薬剤耐性細菌やウイルスなどの病原微生物が、水循環系から見つかるなど、様々な水利用で人の健康リスクが懸念されている。安全安心な水環境の創出と水利用、さらに公衆衛生に対して頑強な未来社会の構築を構想し、人や社会と環境の間で循環する水を総合的に捉え、日常的に利用・飲食する水の安全、人や社会の活動に伴い水環境へ排出される水の安全を確保し、子供から高齢者までの

誰もが、無意識に水に関わる様々な健康リスクから守られる社会を目指すため、JST 未来社会創造事業にて、水インフラ技術を開発している。図に示すように、本研究課題の POC（概念実証）1 は、重要管理点の明確化と人健康リスクの実態解明であり、水循環系における重要管理点の明確化とリスク実態の解明と下水疫学の社会実装による感染症リスクヘレジリエントな社会の構築である。また POC 2 は、重要管理点において健康リスクを許容可能なレベルにコントロールする手法の開発である。これら 2 つの POC は相互に連携させ開発している。



Realization of Safe and Secured Water Cycle System Supporting Healthy Society and People

Hiroaki Tanaka^{1, 2}, Yoshihiko Matsui³

¹Kyoto University, ² Faculty of Engineering, Shinshu University, ³Hokkaido University

Chemical substances that cannot be removed through conventional water treatment—such as PFAS—as well as pathogenic microorganisms including antimicrobial-resistant bacteria and viruses, have been recently detected in the water circulation system, raising concerns about human health risks associated with various water use. To create a safe and secure water environment and ensure resilient public health in future society, this initiative envisions a comprehensive approach to water that circulates between people, society, and the environment. It aims to ensure the safety of water used daily for drinking and consumption, as well as the safety of water discharged into the environment through human and societal activities. The goal is to build a society where everyone—from children to the elderly—is unconsciously protected from various health risks associated with water. Under the JST MIRAI Program, technologies for water infrastructure have been under development. Proof of Concept (POC) 1 focuses on identifying critical control points and clarifying actual health risks. This includes defining critical control points within the water circulation system, elucidating the nature of these risks, and implementing wastewater-based epidemiology to build a society resilient to infectious disease threats. POC 2 involves developing methods to control health risks at these critical points to acceptable levels. These two POCs are being developed in close coordination with one another.

SY1-2

下水疫学の社会実装

井原 賢

高知大学農林海洋科学部

我々の研究グループは下水から得られる公衆衛生情報を利用し、感染症の脅威から守られる社会の実現のため、下水疫学の社会実装に取り組んできた。本公演ではこれまでの成果の概要を紹介する。

私が京都大学に在籍していた 2020 年 10 月、滋賀県大津市水再生センターでの下水疫学調査をスタートした。週 5 日(月-金)の頻度で主に流入下水を採取し下水中の新型コロナウイルスを PEG 沈殿法によって濃縮し、ウイルスから RNA を抽出し、リアルタイム PCR(qPCR)を実施した。その結果、感染の第 3 波～第 6 波において下水中の新型コロナウイルスの遺伝子量と新規感染者数に高い相関関係が観察された。また、下水中のウイルス遺伝子量が地域における感染の波の始まりの早期検知に有効であることも示すことができた。これらの成果を受けて、株式会社日吉、株式会社ウォーターエージェンシー、京都大学、および高知大学が滋賀県と共同して滋賀県の複数下水処理場での下水疫学調査を継続している。下水中の新型コロナウイルス遺伝子量の調査結果は令和 5 年 8 月より京都大学大学院工学研究科附属流域圏総合環境質研究センターHP において一般に公開されている。この HP の情報は一般市民からの注目も高く、滋賀県からも定点での新規感染者の報告数を実態を捉えているかどうかの確認として下水サーベイランスデータを常に参照されており重要な情報源となっているとの評価をいただいている。また、我々は下水疫学の技術を市中における薬剤耐性菌の検知や畜産現場での家畜感染症の検知にも応用している。この成果もご紹介する。

Wastewater-based epidemiology (WBE) implementation in society

Masaru Ihara

Faculty of Agriculture and Marine Science, Kochi University

Our research group has been working on the social implementation of wastewater-based epidemiology (WBE) to help build a society protected from infectious disease threats by utilizing public-health information derived from wastewater. In this presentation, I will provide an overview of our achievements to date.

In October 2020, while I was at Kyoto University, we launched a WBE monitoring program at the Otsu City Water Reclamation Center in Shiga Prefecture. We collected influent wastewater five days a week (Monday–Friday), concentrated SARS-CoV-2 in wastewater using the PEG precipitation method, extracted RNA, and performed real-time PCR (qPCR). As a result, we observed a strong correlation between the concentration of SARS-CoV-2 genes in wastewater and the number of newly reported COVID-19 cases during the third through sixth waves of the epidemic. We also demonstrated that viral gene concentrations in wastewater can serve as an effective early indicator for the onset of community infection waves.

Building on these findings, Hiyoshi Corporation, Water Agency Inc., Kyoto University, and Kochi University are continuing WBE surveillance in collaboration with Shiga Prefecture at multiple wastewater treatment plants. Since August 2023, the results of SARS-CoV-2 monitoring in wastewater have been publicly available on the website of the Research Center for Environmental Quality Management (RCEQM), Graduate School of Engineering, Kyoto University. The website has attracted significant public interest, and Shiga Prefecture has noted that the wastewater surveillance data are an important resource for verifying whether case numbers reported from sentinel medical facilities accurately reflect the real situation.

Furthermore, we are expanding WBE applications to detect antimicrobial-resistant bacteria in urban communities and to identify livestock infectious diseases at agricultural sites. These results will also be introduced in this presentation.

SY1-4

経済的に実現可能な真空紫外線ベースの PFAS 浄水処理の可能性

○松下 拓¹、阿久戸 太陽²、白崎 伸隆¹、松井 佳彦¹

¹ 北海道大学大学院工学研究院, ² 北海道大学大学院工学院

本研究では、経済的に実現可能な PFAS の浄水処理を構築することを目指し、真空紫外線 (VUV) ベースの促進還元処理と、ナノろ過 (NF) 処理やイオン交換 (IX) 処理を組み合わせた処理システムについて実験的な検討を行った。VUV ベースの促進還元処理は、紫外線ベースの促進還元処理に比べて PFOS を迅速に分解できることが示されたが、処理を最適化しても、VUV の促進還元処理単独では、経済的に実現可能であるとされるエネルギー効率 (1 m^3 中の PFOS 濃度を 1 ケタ落とすために必要な電力量である $\text{EE/O} < 2.5 \text{ kWh}/(\text{m}^3 \cdot \text{order})$) を達成することは難しいと判断された。そこで、浄水処理は NF あるいは IX により行い、そこで生成される NF 濃縮水や IX 再生水に含まれる PFOS を VUV ベースの促進還元処理で分解する組み合わせ処理について検討したところ、NF との組み合わせに比べ、IX との組み合わせの方がエネルギー的に有利であることが分かった。しかしながら、IX 再生水中に高濃度で含まれる硝酸イオンと NOM が、促進還元処理による PFOS の分解を大きく抑制することも分かった。前処理によりこれらの濃度を 1/10 にすることができれば、IX と VUV ベースの促進還元処理の組み合わせにより、経済的に実現可能であるエネルギー量で PFOS を分解除去できる可能性が示された。

Potential of vacuum-UV-based processes for economical PFAS drinking water treatment

Taku Matsushita¹, Taiyo Akuto², Nobutaka Shirasaki¹, and Yoshihiko Matsui¹

¹ Faculty of Engineering, Hokkaido University, ² Graduate School of Engineering, Hokkaido University

This study aimed to develop an economically feasible drinking water treatment train for PFAS removal by combining a vacuum ultraviolet (VUV)-based advanced reduction process (ARP) with nanofiltration (NF) or ion exchange (IX) treatment. Experiments demonstrated that VUV-based ARP decomposed PFOS more rapidly than UV-based ARP; however, even after optimization, VUV-based ARP alone could not achieve the energy efficiency considered economically viable ($\text{EE/O} < 2.5 \text{ kWh}/(\text{m}^3 \cdot \text{order})$, the electric energy required to reduce PFOS concentration by one order of magnitude in 1 m^3 of water). Therefore, a combined treatment approach was investigated, in which PFOS contained in NF concentrate or IX regenerant was decomposed by VUV-based ARP. The combination with IX was found to be more energy-efficient than that with NF. Nevertheless, high concentrations of nitrate and natural organic matter (NOM) in IX regenerant significantly inhibited PFOS degradation. It was suggested that if these inhibitory substances could be reduced to one-tenth of their original concentrations through pretreatment, the combination of IX and VUV-based ARP could achieve PFOS decomposition at an energy consumption level considered economically feasible.

新興化学物質の環境分析とリスク評価の新展開

New Developments in Environmental Analysis and Risk Assessment of Emerging Chemicals

コーディネーター 鑓迫 典久（愛媛大学大学院農学研究科）
国末 達也（愛媛大学沿岸環境科学研究センター）

近年、化学物質の多様化と使用量の増大に伴い、従来の規制枠組みでは把握しきれない「新興化学物質（emerging chemicals）」の環境中存在とリスクが大きな課題となっている。PFAS、マイクロプラスチック、難分解性ポリマー、医薬品・パーソナルケア製品（PPCPs）など、環境中での挙動・変換・生物影響が複雑な化学群が注目されている。本シンポジウムでは、これら新興化学物質の分析技術の最前線とリスク評価手法の新展開を俯瞰し、今後の化学物質管理および内分泌かく乱影響評価の方向性について議論する。

また、分析化学研究者が多い環境化学討論会と生理生化学者の多い内分泌攪乱物質学会との今後の技術的及び人的交流を図り、協調・協働で研究を進めていく上での、人的交流を図っていく上でも重要である。

国末 達也（愛媛大学沿岸環境科学研究センター）

座長：鑓迫 典久

「タイヤから溶出する添加剤由来化合物の網羅的スクリーニング」

＜概要＞タイヤには多様な化学添加剤が含まれ、その中の老化防止剤由来化合物 6PPD-quinone（6PPD-Q）はサケ科魚類に強い毒性を示す。本研究では、降雨時の溶出を想定してタイヤ粒子（CMTT）の溶出試験を行い、LC-QToFMS/MS によるノンターゲット分析を実施した。結果として、加硫促進剤や老化防止剤など 31 種の添加剤関連化合物を同定し、40℃では 25℃より溶出量が増加することが確認された。一方、UV 劣化粒子では添加剤がほとんど検出されず、分解が示唆された。

田上 瑠美（愛媛大学沿岸環境科学研究センター）

座長：鑓迫 典久

「新興 PFAS を追う：環境水・野生生物における網羅的スクリーニングと分析課題」

＜概要＞下水処理水が流入する河川水や工場排水を対象に、高分解能質量分析計（LC-QToF-MS）を用いた PFAS のノンターゲット定性解析を実施した。その結果、ペルフルオロアルキルエーテルカルボン酸（PFECAs）や ω -ヒドロペルフルオロカルボン酸（ ω -HPFCAs）など、複数の新興 PFAS の存在が明らかとなった。また、これら新興 PFAS の野生生物からの検出事例や分析上の課題についても触れる。さらに、ゼブラフィッシュ胚を用いた PFECAs の甲状腺ホルモン恒常性機能への影響評価についても紹介する。

水川 葉月（愛媛大学大学院農学研究科 環境保全学コース）

座長：国末 達也

「室内の新興化学物質：ヒトやペット動物への影響評価を考える」

＜概要＞室内には PPCPs、PFAS、VOCs、農薬類といった様々な化学物質が存在している。室内で生活するヒトやペット動物は日常的に、これらの化学物質に曝露していると考えられるが、その実態やリスクは不明である。本発表で、これまで調査してきたハウスダスト等に含まれる化学物質の残留実態を明らかにするとともに、居住者などへの影響を考える。

鑓迫 典久（愛媛大学大学院農学研究科）

座長：国末 達也

「メダカを用いた PFAS のモニタリング調査」

＜概要＞PFOS や PFOA などの PFAS は環境中に広く残留し、生物に濃縮される。私たちは日韓共同で、土壌・水・メダカ中の PFAS 濃度を調査した。メダカ 1 尾から PFAS を測定できる技術を活用した。2012～2017 年に日本各地合計約 50 地点（定点約 8 点）で調査した結果、PFAS はすべての媒体から検出され、全体的に西日本で高かったが、地域によって特異的に高い場所がみられ発生源の違いが示唆された。水中では低分子（C5～11）、底質やメダカでは高分子（C8～14、C10～14）が検出され、メダカによるモニタリングの有効性が確認された。

総合討論

タイヤから溶出する添加剤由来化合物の網羅的スクリーニング

○国末 達也、田上 瑠美、仲山 慶
愛媛大学 先端研究院 沿岸環境科学研究センター

タイヤには加硫促進剤、老化防止剤、架橋剤、有機ゴムのスコーチ防止剤などが添加されている。老化防止剤の N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine の変化体 6PPD-quinone (6PPD-Q) は、一部のサケ科魚類に対して強い致死毒性を有することが明らかとなった。タイヤ粒子中の化学物質を実測した近年の研究では、6PPD-Q 以外の変化体や原料、不純物の存在も確認されている。しかしながら、そのような化学物質における環境動態や生態毒性に関する知見は不足している。本研究では、降雨時におけるタイヤ粒子から水中への化学物質の溶出を想定したタイヤ粒子(cryo-milled tire tread: CMTT)の溶出試験を実施し、液体クロマトグラフー四重極飛行時間型質量分析計(LC-QToFMS/MS)を駆使して水中に溶出した化学物質のノンターゲット分析を試みた。また、溶出試験の温度と時間、そして UV 劣化させたタイヤ粒子による溶出量の変化を解析した。

分析の結果、CMTT 溶出液から加硫促進剤、老化防止剤、架橋剤、合成原料、それらの変化体や不純物が検出された。標準物質との照合から、31 種のタイヤ添加剤由来化合物を Confidence level 1 で同定した。溶出試験の時間と温度を変えて溶出量の変化を解析したところ、同定した物質の多くは 24 h と 96 h でピーク強度は同程度を示したが、25°C よりも 40°C のピーク強度が高くなった。このことから、路面温度が高温になる夏季に、路面流出水へのタイヤ由来物質の溶出量が増加することが推測された。UV 劣化させた CMTT の溶出液からは添加剤のピークがほとんど検出されず、UV 照射による添加剤の分解が示唆された。

Comprehensive screening of additive-derived compounds leaching from tire tread

Tatsuya Kunisue, Rumi Tanoue, Kei Nakayama

Center for Marine Environmental Studies, Premier Institute for Advanced Studies, Ehime University

Tires contain additives such as vulcanization accelerators, antioxidants, crosslinking agents, and scorch inhibitors for organic rubber. It has been revealed that 6PPD-quinone (6PPD-Q), a transformation product of the antioxidant N-(1,3-dimethylbutyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamine, exhibits acute lethal toxicity to several salmonid fish. Recent studies measuring chemicals in tire particles have confirmed the presence of transformation products other than 6PPD-Q, raw materials, and impurities. However, information on the environmental fate and ecotoxicity of such chemicals is still lacking. The present study conducted a leaching experiment using cryo-milled tire tread (CMTT) to simulate the leaching of additive-derived compounds from tire particles into rainwater. Then non-target analysis of the chemicals leached into water obtained from the above leaching experiment was performed by using a liquid chromatograph-quadrupole time-of-flight mass spectrometer (LC-QToFMS/MS). We also analyzed changes in the peak intensity of each compound detected depending on UV-degraded CMTT, and water temperature and duration of the leaching experiment.

As a result, non-target analysis revealed the detection of vulcanization accelerators, antioxidants, crosslinking agents, synthetic raw materials, and their transformation products and impurities in the CMTT eluate. By verifying with standard substances, which are commercially available, 31 tire additive-derived compounds were identified with confidence level 1. When the peak intensity of each compound detected was analyzed by changing the water temperature and duration of the leaching experiment, many of the identified tire additive-derived compounds showed similar peak intensities at 24 and 96 hours, but their peak intensities were higher at 40°C than at 25°C. This result indicates that the amount of tire-derived compounds leached into road surface runoff increases in the summer when road surface temperatures are high. No peaks of almost tire additive-derived compounds were detected in the UV-degraded CMTT eluate, suggesting that they were decomposed by UV irradiation.

人の環境化学物質汚染への医療の現場からの取り組み

コーディネーター 久保 和彦

公益社団法人 福岡医療団 千鳥橋病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

人が何らかの疾患に罹患する要因は、最近では環境要因、遺伝要因、心理要因の3つからなるというのが一般的である。環境汚染物質による健康影響は環境要因そのものではあるものの、その感受性はエピジェネティック変化を含む遺伝要因によって決まっており複雑である。一方、医療行為の中で治療は患者が最も期待する要素であるが、医学的治療法には薬物療法、手術療法、リハビリテーション、心理・精神療法などが存在し、中でも薬物療法が最も多く使用されている。薬物は体内に入れば吸収されずに排泄されるものもあるし、吸収後も代謝の有無によって未変化体や代謝物として多様な種類の化学物質を排泄している。残念ながら医療従事者のほとんどは排泄後の環境汚染について知識を持っていないし、おそらく大方関心も持っていないだろう。そのような背景の中、我々医療従事者は化学物質曝露によって発生した健康被害を見逃さずに把握しなければならないし、PPCPsとしての医薬品の不必要な投与と環境排出を防ぐ責務を担っているはずである。

そのための人を対象とした医学研究は倫理的ハードルが高く、研究費も非常に高額であり、自分の専門領域以外の診療もしなければならない大学外医療機関で研究を行うことはかなり困難である。したがって、本学会における人と環境汚染物質との関連についての研究はエコチル調査を含む疫学調査が一般的であり、かつ大学所属者の研究がほとんどであった。しかしながら、非大学所属者であっても環境汚染に目を向け、本学会で発表した方もかつて存在した。4大公害やカネミ油症などの大規模健康被害イベントも、患者は最初から大学病院を受診するのではなく一般の医療機関をまず受診しているわけで（イタイイタイ病の荻野医師など）、大学外医療機関の医療従事者が気付かなければ環境汚染による健康被害は闇に葬られてしまう危険性も存在している。そのため、私は大学外医療機関における草の根運動的な活動を本シンポジウムにて紹介したい。

本シンポジウムでは、医療関係者と環境化学物質という観点からシンポジストを選別・招聘した。上記の趣旨からあえて大学所属者以外から選出した。ご講演頂くのは、

大島 民旗先生：淀川勤労者厚生協会 相川診療所 所長（内科医）

演題名 「大阪ダイキン工場周囲のPFAS汚染の実態」

大山 美宏先生：健生会 昭島相互診療所 副所長（内科医）

演題名 「昭島地域におけるPFAS汚染と対策」

加来 由彩先生：福岡医療団 千鳥橋病院 薬剤部科長（薬剤師）

演題名 「ポリファーマシーに対する病院薬剤師の取り組み」

の3名である。まずは私が医療者と環境汚染物質に関するイントロダクションを述べた後、順番に各演者に発表していただく予定である。各人ごとに発表と質疑応答を行うため、総合討論は時間の都合上割愛させていただく。是非とも本シンポジウムを生耳で聞いていただいて、一般の医療従事者の草の根活動に少しでも関心を示して頂ければ幸いである。

エコチル調査の現在—研究成果と将来展望

○戸高 恵美子¹、山本 緑¹、大田 千晴²、安光 ラヴェル 香保子³

¹千葉大学予防医学センター、²東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野、

³高知大学総合研究センター

日本の環境省による「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした出生コホート調査である。2011年～2014年に10万組の母子と約半数の父親を登録し、追跡を続けている。現在、調査参加児の年齢は10歳～14歳で、参加継続率は90%を超える。本セッションでは、千葉大学、東北大学、高知大学内の各ユニットセンターから現在の研究成果を発表し調査の将来を展望する。

千葉ユニットセンターの研究より（山本 緑）

難分解性、蓄積性があるパー及びポリフルオロアルキル化合物（PFAS）の健康影響について懸念が高まっている。父親の環境要因や健康状態は子どもに影響すると考えられるが、父親のPFAS曝露についての報告は少ない。本研究では、エコチル調査のユニットセンターが独自に行う追加調査として、出生コホートに参加した父親の血清中PFASレベルを測定し、関連する要因を探索した。

エコチル調査千葉ユニットセンターで2013年～2014年に採血した父親86人の血清を用いてPFASを測定し、PFASのピーク強度を三分位に分けた。父親の年齢、世帯収入および1日当たり食品摂取量のデータがある81人について、これらの要因と各PFASのピーク強度との関連を相関分析および多重順序ロジスティック回帰分析により解析した。

検出率80%以上のPFASは5種類で、中央値はPFOS, PFOA, PFNA, PFUnDA, PFHxSの順に高かった。豆はPFHxSおよびPFOSと、魚介類はPFUnDAと、豆から淹れたコーヒーはPFHxSと正の関連が、収入はPFOAと負の関連が認められた。他の食品群との関連は認められなかった。今後は件数を増やしてPFAS濃度を定量し、児の健康との関連についても検討する必要がある。

宮城ユニットセンターの研究より（大田 千晴）

2020年度の厚労省の報告によれば、日本において、育児中の父親の33.1%、母親の5.6%、妊婦の2%が喫煙をしていると報告されている。すなわち、3割を超える妊婦や子どもたちが受動喫煙にさらされ続けていることになる。受動喫煙は母体、胎児の環境に影響を与え、出生児、さらには生活習慣病を始めとする成人期の疾患の原因となる可能性がある。これまで私たちは宮城ユニットセンターでのエコチル調査研究の中で、受動喫煙と妊娠高血圧、常位胎盤早期剥離、出生児の体重、子どもの血圧上昇や齲歯との関連など、さまざまな影響を報告してきた。また、妊娠によって禁煙に成功した妊婦が再喫煙にいたる要因を解析した興味深いデータも報告した。今回は、受動喫煙が妊産婦の健康、長期的な子どもの疾患発症から成人期の疾患発症にどのように関わるか、またその管理をどのように行うか、について、エコチル調査の成果を中心に考察する。

高知ユニットセンターの研究より（安光 ラヴェル 香保子）

ビタミン D 欠乏と神経発達障害との関連は報告されているが、一般集団を対象に小児のビタミン D 濃度、神経発達および性差を包括的に検討した大規模研究は限られている。本研究では、「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）の詳細調査参加児を対象に、2 歳時点の血清 25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D）濃度と神経発達上の問題（NDPs）との関連を検討した。NDPs は新版 K 式 2001 年版（KSPD）を用いて評価し、発達指数（DQ）スコアが 70 未満となるリスクについて、検査月、緯度、SGA、母親の年齢、保育施設利用等を調整した調整オッズ比（aOR）を算出した。対象は男児 2363 名、女児 2290 名で、男児は 25(OH)D 濃度が高かった一方、KSPD スコアは低かった。ビタミン D 欠乏（<20 ng/mL）の男児では、全体 DQ（aOR=2.33, $p=0.006$ ）、認知・適応領域（1.91, $p=0.037$ ）、言語・社会領域（1.69, $p=0.024$ ）で有意な相関が認められた。女児では明確な関連はみられず、ビタミン D 欠乏と神経発達上の問題との関連は男児に特有である可能性が示唆された。

Session “Research results and future perspectives of JECS”

Emiko Todaka¹, Midori Yamamoto¹, Chiharu Ota², Kahoko Yasumitsu-Lovell³

¹Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University, ²Department of Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Science Research Center, Kochi University

Led by the Ministry of the Environment, the Japan Environment and Children's Study (JECS) is a birth cohort study, aiming to elucidate environmental factors, particularly early-life chemical exposures, and their impact on children's health and development. JECS boasts over 100,000 mother-child dyads and about half of their fathers registered in its Main Study between 2011 and 2014. The children are now aged 10-14, and the retention rate exceeds 90%.

Research result from Chiba Regional Center (Midori Yamamoto)

As an adjunct study of JECS, this study measured paternal serum PFAS levels and explored associated factors. Paternal serum PFAS levels were measured using 86 samples collected in 2013 to 2014 at the Chiba Regional Center. The PFAS peak intensities were categorized into tertiles. For 81 fathers with available data (age, household income, and estimated daily food intake), the association between the factors and the PFAS peak intensity was analyzed using multiple ordinal logistic regression analysis. Among 5 PFAS with detection rate $\geq 80\%$, the median value was highest for PFOS, followed by PFOA, PFNA, PFUnDA, and PFHxS. The main predictors of the of PFAS levels were seafood consumption for PFUnDA, bean consumption for PFHxS and PFOS, consumption of coffee brewed from beans for PFHxS, and lower income for PFOA. Further research needs to increase the number of cases, quantify PFAS concentrations, and investigate the relationship with children's health.

Research result from Miyagi Regional Center (Chiharu Ota)

More than 30% of pregnant women and children are exposed to passive smoking in Japan. Passive smoking affects the uterine environment, contributing to the development of lifestyle diseases in offspring. We investigated the association between passive smoking and pregnant hypertension, placental abruption, low birth weight, early childhood dental caries, and hypertension of the children. We also reported the factors associated with the resumption of smoking among pregnant women. In this session, we present and discuss

our recent study data on the relationship between passive smoking and child health outcomes.

Research result from Kochi Regional Center (Kahoko Yasumitsu-Lovell)

Associations between vitamin D deficiency and neurodevelopmental disorders have been reported, but large population-based studies examining child vitamin D status, neurodevelopment, and sex differences are limited. This study investigated the association between serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and neurodevelopmental problems (NDPs) in two-year-old children from a subcohort of the Japan Environment and Children's Study. NDPs were assessed using the Kyoto Scale of Psychological Development 2001, and adjusted odds ratios (aORs) for developmental quotient (DQ) scores below 70 were calculated for postural–motor, cognitive–adaptive, and language–social domains, adjusting for potential confounders. Among 2363 boys and 2290 girls, boys had higher 25(OH)D levels but lower developmental scores. In boys with vitamin D deficiency (<20 ng/mL), the aORs for DQ below 70 were 2.33 for overall, 1.91 for cognitive–adaptive, and 1.69 for language–social domains. No significant associations were observed in girls.

内分泌かく乱物質(環境ホルモン)の「ガン、認知症などへの影響」研究の最近の進歩：新しい化学物質群とそれらの複合汚染

黒田 洋一郎
環境脳神経科学情報センター

この学会も創立 27 年に成るが、世界・国内でも内分泌かく乱物質(環境ホルモン)の研究は進み、新しい情報は尽きない。老後のボランティア活動としての「環境脳神経科学情報センター」の為に、毒性論文の情報検索をしている。特に日本で著しく増えている、各種ガンやアルツハイマー病など認知症の患者、発達障害者(大人の発達障害を含む)の増加は、世界的に見ても異常なレベルで、その結果、日本社会の少子化や老人介護、発達障害支援学校などの対策費用が著しく増え、日本国民/国家を悩ましている。残念ながら、日本では『環境ホルモンなど問題は無い』などと、根拠も無いのに主張した無知な勢力が活躍し、政府の後押しもあり、実際の毒性のある化学物質、特に農薬など工業製品の化学物質規制が著しく甘く、かつ遅くなってしまった。

具体的な、医学/科学情報：

問題になっている主な毒性化学物質とエンドポイントを挙げると、

- ① リタリン(メチルフェニデート)の多用による ADHD 患者の激増(韓国でも多い)
- ② アルマイト鍋など、アルミ製調理器具による、アルツハイマー病など認知症患者の激増
- ③ 内分泌かく乱物質による、アルツハイマー病など認知症の発症
- ④ 内分泌かく乱物質類による、ガンなどのヒトの健康被害
- ⑤ 有機塩素系農薬による、甲状腺ガン
- ⑥ カーボン・ナノチューブによる、発がん

などがあり、講演で詳しく説明する。

複合汚染問題

多数の内分泌かく乱物質が知られているが、近年の重大な課題は、それらが同時に汚染し毒性を発揮する『複合汚染』の問題であろう。例え各化学物質の汚染濃度が低くても、他の毒性化学物質と複合汚染すれば、単独の無作用量でも、無作用ではなくなるだろう。実は前世紀に日本の作家：有吉佐和子が小説『複合汚染』を書いて、新聞に連載したが、研究者の方は、理屈はそうだが、個々の事例を追ってもキリがないので、手をつけてはいないようだ。今でも原因不明の疾患は以外に多い。

Recent advance of endocrine disrupter chemicals research of human diseases and disorders: increase of Alzheimer disease and Developmental disorders in Japan

Yoichiro KURODA

Environmental Neuroscience Information Centre Tokyo

Twenty-seven years past since Japan Society of Endocrine Disrupter Chemicals. During that time EDC research has developed in the world also in Japan. As a member of Environmental Neuroscience Information Centre the author introduce many articles concerning cancers and Alzheimer type of dementia both of which very much increased in Japan, One of the historical reason is that some people against EDC concept which appreciated by chemical enterprise and even Japanese Government. So restriction of toxic chemicals especially pesticides has been very weak and delayed. New types of EDC are introduced and complex pollution of EDCs work the human health effects.

Nanoplastics and the Developing Brain: Early-Life Oral Exposure and Size-Dependent Accumulation

発達期脳へのナノプラスチック蓄積：経口曝露と粒径依存性の解析

Yang Mi¹, Tomohiro ITO¹, Kosuke TANAKA², Fumihiko Maekawa¹

¹ Health and Environmental Risk Division, National Institute for Environmental Studies

² Material Cycles Division, National Institute for Environmental Studies

Micro- and nanoplastics (MPs/NPs) have emerged as persistent environmental contaminants, originating from fragmented consumer products, industrial waste, and synthetic textiles. Their widespread presence in air, water, and food raises growing concern about biological uptake and long-term health effects. Among these, nanoplastics (NPs; diameter < 1 µm) are particularly concerning due to their small size, surface reactivity, and ability to cross biological barriers—including the intestinal epithelium, placenta, and blood–brain barrier.

During neonatal development, when protective barriers are immature, the brain—an organ orchestrating key developmental processes—may be especially vulnerable to NP exposure. However, the biodistribution and brain-specific accumulation of NPs during early life remain poorly understood. In this study, we investigated the size-dependent uptake of polystyrene NPs (PS-NPs) in neonatal mice following oral administration—a route relevant to environmental ingestion scenarios. Neonatal mice (P0) received a single oral gavage of 30 µl fluorescent yellow-green (excitation/emission: 441/486 nm) labeled PS-NPs (PS-YG) at varying diameters (50 nm, 500 nm) and concentrations (2.5–12.5 mg/ml), with double-distilled water as a control. Fluorescence stereomicroscopy revealed PS-YG accumulation in multiple organs—including intestine, liver, kidney, and brain—within 24 hours. Notably, 50 nm particles showed significantly higher tissue uptake than 500 nm particles, underscoring the role of particle size in tissue accessibility.

To assess brain-specific localization, we applied tissue-clearing and lightsheet microscopy, enabling intact 3D visualization of PS-YG distribution in the cortex, thalamus, hindbrain, and cerebellum. These findings suggest that neonatal exposure to NPs may result in rapid and region-specific brain accumulation, raising concern about developmental susceptibility and potential neurotoxic outcomes.

In the context of increasing environmental burdens, this study highlights the biological vulnerability of early life and the need for precautionary approaches to nanoplastic regulation. Understanding how synthetic particles interact with developing systems is essential for protecting future generations and guiding risk assessment toward a more sustainable and equitable coexistence.

素材やサイズの異なるマイクロプラスチックの生態影響評価

○兼藤 亮太郎、岡崎 友紀代、鑓迫 典久

愛媛大学大学院農学研究科

マイクロプラスチック (MP) は一般に 5 mm 以下の微細なプラスチック類を指し、プラスチック製品の欠片や化粧品や洗剤等のスクラブ剤、合成繊維の衣類由来などから発生する。これらは製造過程や環境流出後に化学物質が含有・付着することで食物連鎖に取り込まれた際に及ぼす影響が懸念されている。しかし、具体的な影響は必ずしも明らかではない。また、従来の生態毒性試験は水溶性物質向けに設計されており、水に不溶な MP は適切に評価されていないのが現状である。たとえば、体表への付着、餌との競合、腸管への擦過といった MP に特有の影響は、従来の試験法では評価の対象外となっている。そこで、MP の物理的な影響を評価可能な新たな試験法の開発を目的として、MP の影響を検討した。実環境を模倣するには、自然界で粉砕されたプラスチックの使用が望ましいが、被験物質の入手困難性および試験の再現性を考慮し、粒子計測装置用の校正標準品として市販されている真球の MPs を選択した。100 μm 超から数 nm に至るまで、様々な粒子径の MPs が存在している。また、素材にはポリエチレン (PE) とポリスチレン (PS) の二種があり、それぞれの粒子径の守備範囲が異なるため (重複しているサイズもある)、必要に応じて両方使用した。生物試験はオオミジンコ (*Daphnia magna*) を被験生物として、通常の急性遊泳阻害試験 (OECD TG202) をもとに、MPs の物理化学的な影響を確認するため 48 時間以降は給餌をおこなう急性遊泳阻害延長試験を提案した。また、PE 粒子は乾燥粉末だが、PS 粒子は水分散試料であり、分散液中に含まれている安定化剤 (界面活性剤、抗菌剤など) を除くための前処理が必要であった。遠心分離により上澄み液と MP 粒子に分け、それぞれで生物試験をおこない、分散液の影響および MP の素材や粒子サイズによる影響の違いを明らかにした。

Ecotoxicological Assessment of Microplastics with Different Materials and Sizes

Kanefuji Ryotaro, Okazaki Yukiyo, Tatarazako Norihisa

Graduate School of Agriculture, Ehime University

Microplastics (MPs) are generally defined as plastic particles smaller than 5 mm, originating from fragments of plastic products, exfoliating agents in cosmetics and detergents, or synthetic fibers from textiles. These particles are of concern because they can adsorb or contain various chemicals during manufacturing or after being released into the environment, potentially exerting adverse effects when incorporated into food chains. However, their specific impacts have not yet been fully elucidated. Conventional ecotoxicity tests are designed primarily for water-soluble substances, and thus, insoluble MPs are not appropriately evaluated. For instance, MP-specific effects such as adhesion to body surfaces, competition with food, and abrasion of the intestinal tract are excluded from traditional testing frameworks. Therefore, this study aimed to develop a novel testing method capable of evaluating the physical effects of MPs. To mimic real-world conditions, the use of naturally weathered plastics would be preferable. However, due to the difficulty of obtaining such materials and ensuring test reproducibility, perfectly spherical MPs, which are commercially available as calibration standards for particle size analyzers, were selected. MPs exist in a wide range of particle sizes, from over 100 μm to several nanometers. Two polymer types, polyethylene (PE) and polystyrene (PS), were used, each covering different particle size ranges (with some overlapping sizes). Both types were employed as necessary. Ecotoxicity tests were conducted using *Daphnia magna* as the test organism. Based on the standard acute toxicity test (OECD TG 202), we proposed an extended acute toxicity test with feeding after 48 hours to evaluate the physicochemical effects of MPs. PE particles were obtained as dry powders, while PS particles were supplied as aqueous dispersions, necessitating pretreatment to remove stabilizing agents, including surfactants and preservatives. Centrifugation was used to separate the supernatant and MP particles, and biological tests were conducted on each to clarify the effects of the dispersion medium as well as the differences associated with MP material and particle size.

有機フッ素化合物による胎盤合胞体化・機能攪乱における脱リン酸化阻害剤の効果

○宮崎 航^{1, 2}、櫻木 青¹、宮崎 光江^{1, 2}

¹弘前大学大学院保健学研究科生体検査科学領域

²弘前大学大学院保健学研究科生体応答科学研究センター

有機フッ素化合物(PFASs)のばく露により、ヒトの生殖機能障害が引き起こされることが報告されているが、PFASsの胎盤の成熟と機能における毒性発現メカニズムは不明なままである。我々はこれまで、PFASsにより胎盤細胞の合胞体化と機能発達の攪乱が引き起こされていると仮説を立て、検証を進めてきた。先行研究から、胎盤合胞体化細胞モデルを用い、フォルスコリン(FSK)の添加による合胞体化誘導を行うと同時にPFASs(ペルフルオロオクタン酸:PFOA、ペルフルオロオクタンスルホン酸:PFOS)を曝露すると、cyclic AMP(cAMP)シグナル伝達経路が攪乱され、胎盤の合胞体化ならびに機能(ホルモン分泌)が抑制されることを明らかにした。本研究では、このPFASsによるcAMP経路の攪乱について、ホスホジエステラーゼ阻害剤(cAMP濃度上昇)ならびに脱リン酸化阻害剤(cAMP経路の各タンパクのリン酸化亢進)を用いて、PFASsによる攪乱を低減できるか検証した。その結果、脱リン酸化阻害剤により、PFASsの影響の一部が低減されることを観察した。また、用量依存的なPFASsによる影響についても確認し、一定の用量であれば、PFASsの影響を完全に低減させることが明らかとなった。

以上から、PFASsの胎盤へ毒性発現は、主にcAMP経路のリン酸化のかく乱により引き起こされ、またその影響は脱リン酸化抑制により軽減できることが明らかとなった。今後、PFASsによる脱リン酸化能について検証を進める予定である。

PFAS-Induced Inhibition of Placental Syncytialization via Altered Phosphorylation in the cAMP Pathway

Wataru Miyazaki^{1, 2}, Joh Sakuragi¹, Mitsue Miyazaki^{1, 2},

¹ Hirosaki University Graduate School of Health Sciences

² Hirosaki University Research Center for Biomedical Science

Exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) has been reported to cause reproductive dysfunction in humans; however, the toxicological mechanisms underlying PFAS-induced placental maturation and functional impairment remain unclear. We have hypothesized that PFAS exposure disrupts the syncytialization and functional development of placental cells, and we have been investigating this mechanism. In our previous study using a trophoblast syncytialization model, we demonstrated that exposure to PFASs—specifically perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)—during forskolin (FSK)-induced syncytialization disturbed the cyclic AMP (cAMP) signaling pathway, thereby suppressing syncytialization and placental hormone secretion. In this study, we examined whether the disruption caused by PFASs could be mitigated by a phosphodiesterase inhibitor (which elevates intracellular cAMP) or a dephosphorylation inhibitor (which enhances phosphorylation of cAMP pathway proteins). The results showed that inhibition of dephosphorylation partially reduced the effects of PFASs. Furthermore, dose-dependent analyses revealed that, at certain concentrations, PFAS-induced effects were completely alleviated. These findings suggest that PFAS-induced placental toxicity is primarily mediated by the disruption of protein phosphorylation within the cAMP signaling pathway, and that inhibition of dephosphorylation can ameliorate these effects. Further studies are ongoing to elucidate the dephosphorylation activity associated with PFAS exposure.

バイオプラスチック添加剤による芳香族炭化水素受容体 (AHR) 活性化能の インシリコ QSAR 予測

○山根 進太郎¹、Nurlatifah²、中田 晴彦²、Nguyen Minh Tue³、国末 達也³、岩田 久人³

¹愛媛大学大学院 理工学研究科、²熊本大学 先端科学研究部、

³愛媛大学 沿岸環境科学研究センター (CMES)

プラスチック廃棄物は年々増加しており、マイクロプラスチックが多様な環境媒体で検出されている。これに代わる素材として、生分解性やバイオマス由来のバイオプラスチックが注目されているが、その添加剤の毒性情報は乏しい。したがって、代替利用前にリスク評価が必要である。Tue ら (2023) は芳香族炭化水素受容体 (AHR) を発現した CALUX アッセイにより、バイオプラスチック袋の抽出液中に AHR 活性化物質が存在することを報告した。本研究では、この知見を基に、AHR 活性化能を予測する QSAR モデルを構築し、バイオプラスチック袋に含まれる AHR 活性化型添加剤の選定を試みた。まず、TOX21_AHR_LUC_Agonist のデータベースにある被験物質の分子記述子と毒性データに加え、AHR ドッキングシミュレーションの結果 (U_dock およびタンパク質-リガンド相互作用フィンガープリント: PLIF) を用い、部分最小二乗判別分析 (PLS-DA) により AHR 活性化の有無を判別した。その結果、テストセットで精度 ≥ 0.78 、AUC ≥ 0.89 、F1 スコア ≥ 0.41 を達成した。変数重要度解析の結果、添加剤の極性・表面積・体積・回転可能結合数といった分子記述子が主要な寄与因子であることが示され、これら上位 20 記述子を機械学習モデルに採用した。予測の信頼性を向上させるためにコンフォーマル予測法 (CP) を導入したところ、ACE (Adaptive Calibrated Ensemble) 法は 14 種の機械学習モデルにおいて、目標カバレッジ 85% ($\alpha=0.15$) を維持しつつ、予測区間を最適化し、予測精度と再現性の向上に寄与した。開発した QSAR モデルを用いて、バイオプラスチック袋由来添加物 (外部データセット) に対する予測をおこなったところ、2,4-di-tert-butylphenol および 3,5-dimethoxystilbene が強力な AHR 活性化候補物質として特定された。これらの成果は、新興バイオプラスチックに含まれる添加剤のリスク評価に向けた科学的基盤を提供する。

***In Silico* QSAR Prediction of Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) Activation by Bioplastic Additives**

Shintaro Yamane¹, Nurlatifah², Haruhiko Nakata², Nguyen Minh Tue³, Tatsuya Kunisue³, Hisato Iwata³

¹Graduate School of Science and Engineering, Ehime University, ²Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University, ³Center for Marine Environmental Studies (CMES), Ehime University

Biodegradable and biomass-based bioplastics have emerged as promising alternatives to conventional plastics; however, toxicological information on their additives remains limited. Tue et al. (2023) reported the presence of AHR-activating substances in extracts of bioplastic bags using a CALUX assay. Building on these findings, this study developed a quantitative structure–activity relationship (QSAR) model to predict AHR activation potential and to identify AHR-activating additives present in bioplastic bags. Molecular descriptors and toxicity data of test compounds from the TOX21_AHR_LUC_Agonist database, combined with AHR docking simulation results (U_dock scores and protein–ligand interaction fingerprints, PLIF), were used to classify AHR activators and non-activators via partial least squares discriminant analysis (PLS-DA). The model achieved an accuracy ≥ 0.78 , area under the curve (AUC) ≥ 0.89 , and F1 score ≥ 0.41 in the test set. Variable importance analysis revealed that molecular descriptors such as polarity, surface area, molecular volume, and the number of rotatable bonds were the primary contributing factors; the top 20 descriptors were subsequently employed for machine learning modeling. To enhance prediction reliability, a conformal prediction (CP) framework was introduced. The Adaptive Calibrated Ensemble (ACE) method maintained a target coverage of 85% ($\alpha = 0.15$) while optimizing prediction intervals across 14 machine learning models, thereby improving predictive accuracy and reproducibility. Predictions performed using the developed QSAR model for additives derived from bioplastic bags (external dataset) identified 2,4-di-tert-butylphenol and 3,5-dimethoxystilbene as strong candidate AHR-activating compounds.

オオミジンコのキトビアーゼ活性は脱皮ホルモン作用のバイオマーカーとして使えるか？

○渡部 春奈¹、阿部 良子¹、小田 悠介¹、山本 裕史¹

¹ 国立環境研究所 環境リスク・健康領域

脱皮ホルモンは幼若ホルモンと共に、節足動物において胚発生や成長を制御する重要なホルモンであり、脱皮ホルモン作用を攪乱する殺虫剤等の化学物質を適切に評価・管理する必要がある。環境省が実施している EXTEND2022 の、化学物質の内分泌かく乱作用に係る 2 段階の試験・評価枠組みにおいて、ミジンコを用いた脱皮ホルモン作用を検出するための第 1 段階生物試験（in vivo スクリーニング試験）の開発が必要とされている。発表者らは、仔虫から初産まで脱皮回数を観察する脱皮ホルモン作用短期スクリーニング試験の開発を行っているが、脱皮は一般毒性による影響も受けるため、脱皮ホルモン作用に特異的なバイオマーカーを用いた判別が必要である。

そこで、脱皮中に水中に放出される、古い外殻を分解するキチン分解酵素のキトビアーゼを脱皮阻害に特有なバイオマーカーとして活用できないか検討を行った。ミジンコ 1 頭 1 回脱皮あたりの活性値や水中放出後の経時変化、ミジンコから抽出した場合との比較などの基礎的データを踏まえた上で、陽性対照物質の脱皮ホルモン受容体アゴニストやアンタゴニスト、キチン合成阻害剤などにばく露した際の脱皮数とキトビアーゼ活性の相関関係について考察する。

Can chitinase activity in *Daphnia magna* be used as a biomarker for molting activity?

Haruna Watanabe¹, Ryoko Abe¹, Yusuke Oda¹, Hiroshi Yamamoto¹

¹ Health and Environmental Risk Division, National Institute for Environmental Studies

Ecdysone (molting hormone), along with juvenile hormone, is crucial hormone regulating embryonic development and molting in arthropods. It is necessary to appropriately evaluate and manage chemicals such as insecticides that disrupt molting hormone activity. Under EXTEND2022 two-tiered framework on testing and assessment of endocrine disrupting effects of substances implemented by the Ministry of Environment, development of a Tier 1 in vivo screening assay using *Daphnia magna* for ecdysone activity is required. The presenters have been developing this assay that observes the number of molts from offspring to adult (until first reproduction). However, since molting is also affected by general toxicity, specific biomarkers for molting activity are needed for differentiation.

Therefore, we investigated whether chitinase, a chitin-degrading enzyme breaking down the old exoskeleton and released into the water during molting, could be utilized as the biomarker. First, we investigated the fundamental data such as the chitinase activity per molting per *Daphnia*, temporal changes after release into the water, and comparisons with the chitinase activity extracted from *Daphnia*. Then, we examined the correlation between the number of molt and chitinase activity when exposed to positive control substances: ecdysone receptor agonists/antagonists and chitin synthesis inhibitors.

甲状腺刺激ホルモンノックアウトと T4 レスキューによる甲状腺ホルモン依存的生殖能力 障害の因果評価

○明正 大純^{1,2}、小林 亨^{1,2}

¹ 静岡県立大学食品栄養科学部学部環境生命科学科、

² 静岡県立大学院薬食生命学府生態発生遺伝学研究室

甲状腺ホルモン (TH) は発生・代謝に必須である一方、その生殖成熟における役割は十分に理解されていない。現在、環境中の TH かく乱化学物質 (TDC) の評価にはアフリカツメガエルの変態試験 (OECD TG231) が用いられているが、この試験系は四肢伸長など形態変化の観察に依存しており、判定が主観的で感度が低く、両生類以外の脊椎動物に外挿できないという課題がある。また、TH かく乱による「生殖」への影響を直接検出できる系は存在せず、魚類を含む多くの分類群において、普遍的に適用できる明確な有害影響指標が欠如している。本研究では、CRISPR/Cas9 により甲状腺刺激ホルモン β サブユニット a を欠損させたメダカ ($\Delta tshba$) を作出し、遺伝学的に TH を低下させた状態で生殖機能に及ぼす影響を解析した。 $\Delta tshba$ 個体はいずれの性においても生殖腺が小型かつ未成熟であり、二次性徴 (SSC) を欠如し、交尾行動を示さず不妊であった。エストラジオール-17 β および 11-ケトテストステロン濃度は野生型と同等であったことから、ステロイド合成そのものではなく、標的組織におけるエストロゲン受容体および TH 受容体の発現低下により、ステロイド応答性が失われたことが示唆された。さらに L-チロキシン (T4) を連続補充することで、生殖腺発達・SSC・交尾行動・受精能の全てが完全に回復したことから、TH 欠損が生殖不全の直接的原因であることを実証した。本研究は、生殖成熟を指標とした新たな高感度 TDC 評価系の確立に資するものである。

¹ Myosho et al. ES&T (2022)

Causal Evaluation of Thyroid Hormone-Dependent Reproductive Impairment via Thyroid-Stimulating Hormone beta a Knockout and T4 Rescue in Medaka

Taijun Myosho^{1,2}, Tohru Kobayashi^{1,2}

¹ Graduate School of Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan,

² Laboratory of Molecular Reproductive Biology, Institute for Environmental Sciences,
University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

Thyroid hormones (THs) are essential for development and metabolism, yet their role in reproductive maturation remains unclear. Current assessment of thyroid-disrupting chemicals (TDCs) relies on the amphibian metamorphosis assay (OECD TG231), which depends on morphology-based observations and lacks sensitivity and cross-species applicability, particularly to fish. Moreover, no test system directly detects the reproductive consequences of TH disruption. Here, we generated medaka (*Oryzias latipes*) lacking the thyroid-stimulating hormone β subunit a ($\Delta tshba$) via CRISPR/Cas9 to evaluate the causal role of TH in reproduction. Both sexes of $\Delta tshba$ mutants displayed small, immature gonads, lacked secondary sexual characteristics, exhibited no mating behavior, and were infertile. Estradiol-17 β and 11-ketotestosterone levels were comparable to wild type, suggesting reproductive failure was not due to impaired steroid synthesis. Instead, reduced expression of estrogen and TH receptors in target tissues implied a loss of steroid responsiveness. Continuous L-thyroxine (T4) supplementation completely restored gonadal development, mating behavior, and fertility, demonstrating that TH deficiency directly causes reproductive impairment. These findings identify reproductive dysfunction as a robust and quantifiable endpoint of TH disruption and provide a basis for establishing a high-sensitivity TDC evaluation system in fish.

¹ Myosho et al. ES&T (2022)

エピジェネティック毒性から見た生殖発生毒性試験

○澁谷 徹、堀谷 幸治
環境エピジェネティクス研究所

エピジェネティクス Waddington(1942) によって提唱された、遺伝学と発生学を統合する生物学の重要な概念である。彼はエピジェネティクスによって、動物の一個の受精卵から細胞分化を伴った個体発生を、環境による高度な遺伝子発現調節の結果として説明した。

生殖発生毒性試験は、試験物質による個体発生や世代間におけるさまざまな生殖毒性現象を検証することがその目的である。そのために生殖発生毒性試験においては、試験物質によるさまざまなエピジェネティック変異による「エピジェネティック毒性」が深く関与していることは自明である。

近年 Golding(2023) によって「エピ催奇形性：Epiteratogen」という概念が提唱されている。これは受精前の卵子や精子の形成過程における、環境因子によるエピジェネティック変異が、次世代以降の子孫において、形態および機能的な毒性を示すという現象である。さらに親世代のエピジェネティック変異が、その子の生後において、健康や疾患に影響を与えるという学説：DOHaD 説(Barker, 1968)においても、受精前の父系あるいは母系生殖細胞の変異による、Paternal/Maternal Origin of Health and Disease (P/MOHaD) の重要性も認識されてきており、これらにも親世代の生殖細胞のエピジェネティック変異が関与していることが示唆されている。

さらに、連続交配試験において、試験物質にばく露されていない世代においても、何らかの毒性事象が観察されるという「経世代エピジェネティック遺伝：Transgenerational Epigenetic Inheritance (TEI)」という現象も知られてきている (Skinner, 2018)。これは生殖細胞における、エピジェネティック変異が誘発されることが原因である。以上のことから、生殖発生毒性試験は、今後「エピジェネティック毒性」の立場から再構築することが必要であろう。

Reproductive toxicity tests on the standpoint of Epigenetic toxicities

Tohru Shibuya, Yuki Haru Horiya
Laboratory of Environmental Epigenetics, Japan

Epigenetics is a biological concept to combine genetics and development of animals through gene expression by internal and environmental factors, which issued by Waddington (1942). An animal was developed from a fertilized egg through division and differentiation of cells under the control of genetic expression influenced by environment, epigenetics.

“Reproductive toxicity tests” aim to estimate the side effects of the test substance to humans on the development and generational problems before introduction. Therefore, it might be supposed that “Epigenetic toxicity” are very important to the reproductive toxicity tests.

Recently, Golding (2023) proposed a concept of “Epiteratogen”, which explain the teratogenesis induce by epigenetic mutations of male and/or female germ cell development before implantation. Environmental epigenetic mutation may induce various morphological and/or physical disturbance of offsprings. Furthermore, “Developmental Origin of Heath and Disease (DOHaD)”, which explain the health and disease may be decided from the environmental factors of embryos (Barker, 1968). On the DOHaD theory, “paternal/maternal Origin of Health and Disease (P/M OHaD)”, which explain the importance of epigenetic mutations of sperm or egg on various animals including human.

Furthermore, “Transgenerational Epigenetic Inheritance : TEI” induced by various environmental factors have been issued by Skinner (2018). TEI is a phenomenon which showed any toxic effect on the offsprings which are not exposed to environmental factors in the successive reproductive matings. So, it is very important to re-construct “Reproductive toxicity tests” on the stand point of “epigenetic toxicity”.

03-1

ベトナム枯葉剤汚染地における臍帯血液中ホルモン濃度と新生児の先天性代謝異常疾患

○尾山 木綿子¹, Khanh Nguyen², Nguyen Thanh Hai², Xuyen Thi Nguyen³, Le Thai Anh², Nam Duc Vu³, Chi Van Vo⁴, 中山 祥嗣⁵, 城戸 照彦⁶, 溝上 敦⁶, 板谷 智也⁷, 本間 誠次郎^{2,6}

¹東京純心大学、²ベトナム国家大学、³ベトナムアカデミー、

⁴フーカット医療センター（ビンデン省）、⁵国立環境研究所、⁶金沢大学、⁷宮崎大学

（背景・目的）：胎生期の内分泌は胎児の発育・成長に重要な役割を果たしている。胎児の成長障害として出生時の低体重児、臓器成熟障害として先天性副腎過形成（CAH）や性分化疾患（DSD）がある。ベトナム・ダイオキシン汚染地区で出生時の低体重児や性分化障害が報告されている。我々は胎児ホルモン環境と出生児の異常との関係性を評価する目的で、臍帯血液中のステロイドホルモンに着目した。

（方法）：ダイオキシン汚染地区で出生時の臍帯血液を採取、血液中のステロイドホルモンは液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC-MS/MS）による一斉分析法で測定。注目したホルモンは Cortisol(F)の前駆物質（21-Deoxy F および 11-Deoxy F 等の 8 種）および性ホルモン（Testosterone, Dihydrotestosterone や Estriol 等の 9 種類）である。胎児のみで生成する 16-OH Dehydroepiandrosterone（16-OH DHEA）にも注目した。ダイオキシン汚染地区と非汚染地区との区別は出産した母親の母乳中ダイオキシン濃度から判定した。

（結果）：CAH 疾患は Cortisol 前駆体の濃度から、DSD 疾患は性ホルモン濃度から推定した。CAH の割合は約 4%、DSD は 2% であり、それらの発生に地域差を認めた。一方、胎児のみで生成する 16-OH DHEA は新生児の体重と正の相関を認めた。臍帯血液中のホルモン濃度は新生児の先天性代謝異常を評価する有益な方法の一つである。

Umbilical cord blood hormone concentrations and congenital metabolic disorders in newborns in Agent Orange-contaminated areas of Vietnam

○ Oyama Y¹, Khanh Nguyen², Nguyen Thanh Hai², Xuyen Thi Nguyen³, Le Thai Anh², Nam Duc Vu³, Chi Van Vo⁴, Nakayama S⁵, Kido T⁶, Mizokami A⁶, Itatani T⁷, Honma S^{2,6}

¹Tokyo Junshin Univ, ²Vietnam National University, ³Vietnam Academy, ⁴Phu Cat Health Centre, ⁵National Env Research, ⁶Kanazawa Univ, ⁷Miyazaki Univ

(Background/Objective): Fetal endocrine secretion plays an important role in fetal development and growth. Fetal growth disorders include low birth weight and organ maturation disorders such as congenital adrenal hyperplasia (CAH) and disorders of sex development (DSD). Low birth weight and disorders of sex development have been reported in dioxin-contaminated areas of Vietnam. We focused on steroid hormones in umbilical cord blood to evaluate the relationship between fetal hormonal environment and fetal abnormalities.

(Method): Umbilical cord blood was collected at birth in dioxin-contaminated areas, and steroid hormones in the blood were measured using a simultaneous analysis method using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The hormones of interest were cortisol (F) precursors (eight types, including 21-deoxy F and 11-deoxy F) and sex hormones (nine types, including testosterone, dihydrotestosterone and estriol). We also focused on 16-OH dehydroepiandrosterone (16-OH DHEA), which is produced exclusively in the fetus. The distinction between dioxin-contaminated and non-contaminated areas was determined by the dioxin concentration in the breast milk of mothers who gave birth.

(Results): CAH disease was estimated from the concentration of cortisol precursors, and DSD disease from sex hormone concentrations. The rate of CAH was approximately 4% and DSD was 2%, with regional differences in their occurrence. The 16-OH DHEA, which is produced only in the fetus, showed a positive correlation with the weight of the newborn. Hormone assay in umbilical cord blood is one of the useful methods for evaluating congenital metabolic disorders in newborns.

農薬再評価、新規農薬登録におけるリスク評価の課題

木村－黒田 純子
環境脳神経科学情報センター

2018年の農薬取締法改訂において、農薬の登録審査において見直しが行われた。このうち以下の重要な3つの課題について、進捗状況の概要を報告する。

1. 農薬再評価：従来使われてきた農薬の再評価が進んでいる。これまで農薬は一旦登録されると、3年毎に形式的に再登録されてきたが、再評価では最新の科学情報として公表文献が使われるようになった。しかし公表文献の収集・選択・評価の主体は、再評価を受ける当事者の農薬企業となっている。文献を一般からも募集するシステムが後から導入されたが、本来、利益相反のない第三者が主体となって文献報告書を作成することが必要だ。さらに各リスク評価機関において、収集された公表文献が適切に透明性をもって評価に使用されているのか、確認する必要がある。
2. 登録審査で見直された項目：農薬取締法改訂では、農薬使用者（農業従事者）への影響が新たに設けられ、動植物に対する影響評価の充実などが取り入れられ、生態系への環境影響も見直された。とくに、ミツバチや生物多様性への影響が懸念されているネオニコチノイドなど浸透性農薬のリスク評価がどう進んでいるか、各評価機関の公表資料を紹介する。
3. PFAS農薬の課題：農薬においても、最近社会問題となっている有機フッ素化合物PFASに属する成分が多種類使用されているが、PFASの難分解性などがリスク評価で考慮されているだろうか。農薬に使用される補助成分にPFASが使用されている可能性もあるが、実態は不明である。農薬は環境中に放出され回収が不可能であるため、今後の重要な課題となる。

Scientific issues in Risk Assessment for Pesticide Re-evaluation and New Pesticide Registration

Junko Kimura-Kuroda

Environmental Neuroscience Information Center

The 2018 revision of the Pesticide Control introduced reforms to the pesticide registration review process. This report outlines progress on the following three key issues:

1. Pesticide Re-evaluation: Re-evaluation of existing pesticides is ongoing. Previously, once registered, pesticides underwent formal re-registration every three years. Under the new re-evaluation system, published literature is now used as the latest scientific information. However, the collection, selection, and evaluation of published literature are currently performed by the pesticide companies themselves. While a system to solicit literature from the general public was introduced later, it is considered necessary for third parties, free from conflicts of interest, to take the lead in preparing literature reports. Furthermore, it is essential to verify whether the collected published literature is being used appropriately and transparently in the risk assessments conducted by each risk assessment agency.
2. Items reviewed during registration screening: The revision of the Pesticide Control Law introduced new provisions regarding impacts on pesticide users (agricultural workers), enhanced evaluations of effects on plants and animals, and reassessed environmental impacts on ecosystems. This section introduces publicly available materials from each evaluation body, focusing on how risk assessments are progressing for systemic pesticides like neonicotinoids, which raise concerns about impacts on honeybees and biodiversity.
3. Issues with PFAS Pesticides: Many types of components belonging to PFAS, which have recently become a social issue, are also used in pesticides. However, are PFAS characteristics like their persistent nature being considered in risk assessments? PFAS may also be used in adjuvants within pesticides, but the actual situation is unclear. Since pesticides are released to the environment and cannot be collected, this represents a critical challenge for the future.

03-3

因果推論の科学、反応論、用量反応曲線の適用による自閉症など発達障害児をもたらす主な原因である農薬の特定、無毒性量(NOEL), 一日摂取許容量(ADI) の算定

○橋本 正則 理学博士
MS パフォーマンス研究所

農薬汚染は、子どもを含む最も脆弱な脳で高次脳機能の発達を侵害し、自閉症などの発達障害の増加をもたらした主な原因である可能性があると指摘されている 1)。原因となる農薬を特定し、その許容レベルを明らかにするために、文部科学省「令和5年度通級による指導実施状況調査」及び消費者庁「令和3年度 食品中の残留農薬等の一日摂取量調査結果」に因果推論の科学、反応速度論、用量反応曲線を適用した。

結果：因果ダイアグラム 2) を作成し、上記報告書中の 16 種類の農薬の因果関係を検証した。グリホサートの国内出荷量と障害児童生徒数の関係は、上記報告書中の他の 15 農薬とは異なり、3 種類の異なるタイプの因果関係を示した。自閉症、学習障害、注意欠陥・移動障害は閾値を有するタイプである事がわかった。無毒性量は、国内出荷量 3,607t/年である。安全係数 3) 10 と現在の平均一日摂取量を考慮すると、一日摂取許容量 (ADI) は $0.416 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と算出される。

1) 発達障害の原因と病態、黒田洋一郎・木村順子著、河出書房新社、2014 年 5 月、242 頁

2) 因果推論の科学、ジューディア・パール、ダナ・マッケンジー著、松尾豊監修・解説、夏目大訳、文藝春秋、2022 年 9 月 22 頁

3) 環境リスクマネジメントハンドブック、中西順子・賀茂正志・岸本充・宮本憲一編、朝倉書店、2003 年 6 月、232 頁

Identifying pesticides that are the main cause of autism and other developmental disorders and calculating NOEL, ADI through the application of the science of causal inference, kinetics, and dose-response curves.

Masanori HASHIMOTO Doctor of Science

MS Performance Lab

Pesticide contamination has been pointed out as potentially a major cause of the increase in developmental disorders such as autism, impairing the development of higher brain functions in the most vulnerable brain regions, including children. 1) To identify the causal pesticides and clarify their acceptable levels, we applied causal inference 2), kinetics, and dose-response curves to the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology's "FY2023 Survey on the Implementation of Part-Time Classroom Instruction" and the Consumer Affairs Agency's "FY2021 Survey on Daily Intake of Pesticide Residues in Food."

Results: We created a causal diagram 2) and verified the causal relationships of the 16 pesticides listed in the report. The relationship between domestic shipments of glyphosate and the number of children with disabilities showed three distinct types of causal relationships, unlike the other 15 pesticides listed in the report. Autism, learning disabilities, and attention deficit/motivation disorders were found to be threshold-specific. The no-observed-toxicity level (NOEL) was 3,607 t/year for domestic shipments. Taking into account the safety factor 3) of 10 and the current average daily intake, ADI is calculated to be $0.416 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$.

1) Causes and Pathogenesis of Developmental Disorders, by Yoichiro Kuroda and Junko Kimura, Kawade Shobo Shinsha, May 2014, 242 pages

2) The Science of Causal Inference, by Judea Pearl Dana McKenzie, supervised and annotated by Yutaka Matsuo, translated by Dai Natsume, Bungeishunju, September 2022 22pages

3) Environmental Risk Management Handbook, edited by Junko Nakanishi, Masashi Kamo, Mitsuru Kishimoto, and Kenichi Miyamoto, Asakura Shoten, June 2003, 232 pages

複合汚染の現在と今後 — 生殖機能・神経発達・呼吸器疾患への長期的影響を中心に —

○曾根 秀子¹、加藤 毅²

¹横浜薬科大学大学院薬学研究科、²群馬大学情報学部

環境中には内分泌かく乱作用を有する化学物質に加え、農薬や重金属など多様な汚染物質が共存しており、複合汚染としての健康影響が存在している。これらの物質は単独では安全基準内であっても、低用量での複合曝露により相加・相乗的な毒性を示す可能性がある。特に、生殖機能、神経発達、呼吸器疾患への長期的影響の報告が蓄積されつつある。本研究の目的は、複合汚染の現状を整理し、これら主要な生体機能への影響と今後の課題を明らかにすることである。方法は、2015～2025年に報告された国内外の研究を対象に、農薬・重金属・内分泌かく乱化学物質の複合曝露と生体影響に関する文献を系統的にレビューした。加えて、環境省、WHO、ECHAの公開データを用い、水質・土壌・大気中の汚染実態を整理し、地域別・世代別の暴露特性を比較検討した。その結果、農薬残留物（有機リン系、ネオニコチノイド系）と重金属（カドミウム、鉛、ヒ素）の併存が広範囲で確認された。実験的複合曝露モデルにおいては、性ホルモン受容体の異常発現、神経細胞分化の抑制、酸化ストレスによる呼吸器組織障害が認められた。疫学的には、複合汚染地域において不妊症・発達障害・肺がんおよび肺線維症の発症率上昇が示唆された。複合汚染は、内分泌かく乱作用を基盤として、生殖・神経・呼吸系にわたる慢性的・世代間の影響を及ぼす可能性がある。今後は、相乗・拮抗作用を考慮した統合毒性評価モデルの確立、ライフステージ別曝露リスク評価、多経路・多成分を対象とした長期モニタリングが必要である。環境ホルモン学は単一物質中心の枠を超え、複合影響の科学的可視化と健康影響予測の高度化を進める新たな段階に入っている。

The Current Status and Future Perspectives of Combined Pollution

Hideko Sone¹, Tsuyoshi Kato²

¹Yokohama University of Pharmacy, ² Faculty of Informatics, Gunma University

Environmental media contain a variety of contaminants, including endocrine-disrupting chemicals, pesticides, and heavy metals, which coexist as complex mixtures and exert combined effects on human health. Even at concentrations below individual safety thresholds, these substances may exhibit additive or synergistic toxicities through low-dose combined exposure. In particular, growing evidence suggests long-term impacts on reproductive function, neurodevelopment, and respiratory diseases. The objective of this study was to review the current state of combined pollution and to elucidate its major biological effects and future research challenges. A systematic review was conducted on domestic and international studies published between 2015 and 2025 addressing combined exposure to pesticides, heavy metals, and endocrine-disrupting chemicals and their biological effects. In addition, public datasets from the Ministry of the Environment (Japan), WHO, and ECHA were analyzed to assess contamination levels in water, soil, and air, and to compare exposure characteristics across regions and generations. As a result, the coexistence of pesticide residues (organophosphates, neonicotinoids) and heavy metals (cadmium, lead, arsenic) was confirmed across wide areas. Experimental combined exposure models demonstrated abnormal expression of sex hormone receptors, inhibition of neuronal differentiation, and oxidative stress-induced respiratory tissue damage. Epidemiological evidence suggested increased incidence rates of infertility, developmental disorders, lung cancer, and pulmonary fibrosis in regions with combined pollution. These findings indicate that combined pollution, based on endocrine-disrupting mechanisms, may exert chronic and transgenerational effects on reproductive, neural, and respiratory systems. Future efforts should focus on establishing integrated toxicological models that account for synergistic and antagonistic interactions, developing life stage-specific exposure assessments, and implementing long-term monitoring of multi-route, multi-component exposures. Environmental endocrinology is now entering a new stage beyond single-substance evaluation, aiming for scientific visualization and advanced prediction of complex exposure effects.

スナメリの臓器・組織に適用可能な PFAS 分析法の確立と組織分布の解析

○西岡 咲希¹、田上 瑠美¹、須之内 朋哉¹、野見山 桂¹、
落合 真理²、田島 木綿子³、国末 達也¹

¹愛媛大学 先端研究院 沿岸環境科学研究センター、²麻布大学 生命・環境科学部、³国立科学博物館

ペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物(PFAS)は撥油・撥水性、耐熱性などの性質を有することから、半導体の製造工程や泡消化剤などに使用されている。一部の PFAS は環境残留性、生物蓄積性、毒性が懸念されることから、既に POPs に指定されている。現在、化学構造から生物蓄積性や毒性が低いと予想される PFAS への代替化が進んでいるが、そのような新興 PFAS も環境媒体からの検出が近年報告されている。しかしながら、国内の野生生物を対象とした PFAS 調査は限定的である。本研究の対象種であるスナメリは、沿岸性が強く人間活動の影響を受けやすい鯨種であり、寿命が長く代謝能力が低いことから塩素系・臭素系 POPs を高濃度蓄積することが知られている。そこで本研究では、スナメリの臓器・組織(肝臓・腎臓・脳・筋肉)に適用可能な PFAS 分析法を確立し、蓄積特性の解明を試みた。臓器・組織試料は、アルカリ分解、シリンジフィルターによる濾過、液液抽出、カートリッジ(Captiva EMR および Strata PFAS)を用いた固相抽出により精製し、精製溶液中の PFAS (PFCA 11 物質、PFSA 7 物質、FTSA 3 物質、FASA 5 物質、PFES 11 物質)は LC-MS/MS を用いて定性・定量した。添加回収試験を実施した結果、補正回収率はすべての PFAS で良好な結果が得られた(70~136%)。確立した分析法を用いてスナメリの臓器・組織を分析したところ、PFAS 濃度は肝臓で最も高値を示した。興味深いことに、FASA や PFES といった新興 PFAS の脳への移行が明らかとなった。

Establishment of analytical method for PFAS applicable to several tissues of finless porpoises and analysis of tissue distribution

Saki Nishioka¹, Rumi Tanoue¹, Tomoya Sunouchi¹, Kei Nomiyama¹,
Mari Ochiai², Yuko Tajima³, Tatsuya Kunisue¹

¹ Center for Marine Environmental Studies, Premier Institute for Advanced Studies, Ehime University,

²Azabu University, ³ National Museum of Nature and Science

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are used in various applications such as semiconductors and Aqueous film-forming foam because of their oil-, water-repellant, and heat-resistant properties. Some PFASs have been listed as persistent organic pollutants (POPs) due to their persistence, bioaccumulation, and toxicity. Although newer alternative PFASs are expected to have lower toxicity and bioaccumulation potential, their detection in environmental media has been reported in recent studies. Research on PFASs contamination in Japanese wild animals remains limited. In this study, we studied PFAS accumulation in the finless porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis*), a coastal species sensitive to human activities and known to accumulate high levels of chlorinated and brominated POPs due to its long lifespan and low metabolic capacity. In this study, we established an analytical method for PFASs in multiple tissues (liver, kidney, brain, and muscle) of finless porpoises. Tissue samples were processed through alkaline digestion, filtration, liquid-liquid extraction, and solid-phase extraction using Captiva EMR and Strata PFAS cartridges, followed by LC-MS/MS analysis. The method showed good recoveries (70–136%) for all PFASs. The analysis of finless porpoise tissues revealed the highest PFAS concentrations in the liver. Interestingly, emerging PFASs, such as FASAs and PFESs, accumulated also in the brain.

***Xenopus* 幼生を用いた化学物質の甲状腺ホルモン (TH) かく乱活性の *in vivo* 検出: エストロゲンによる *vgt* 誘導は TH 依存性である**

○小林 亨¹、杉島 友美¹、熊倉 雅彦²、明正 大純¹

¹ 静岡県立大学環境生命、² 日本歯科大学新潟生命歯学部解剖第2

化学物質の甲状腺ホルモン (TH) かく乱活性とその発達に及ぼす有害影響に関して、経済協力開発機構 (OECD) では *in vitro* カエル甲状腺ホルモン受容体 (THR) 転写試験と *in vivo* 両生類変態試験 (TG231, AMA)、TH かく乱有害影響は幼生期両生類成長発達試験 (TG241, LAGDA) による単独物質の TH 様、抗 TH 作用の評価をテストガイドライン (TG) 化しており、日本においても、これらの検証を行なっている。THR 転写試験は受容体と直接作用する化学物質の検出力は高いが、生体における TH かく乱は代謝・分解物活性や TH 合成系への影響も含むことから、*in vivo* 試験による活性評価は必須である。現行法では変態過程で見られる外部形態変化を指標としているため、甲状腺ホルモン依存的変化と単なる成長遅延が区別できない。最近、私たちはメダカ孵化仔魚におけるエストロゲンによるビテロゲニン誘導が TH 依存性であることを見出し、この系において化学物質の TH かく乱活性を高感度に検出できることを報告した¹⁾。変態前期のアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) においてもエストロゲンによる *vgt* 発現誘導は TH シグナリング依存性であることを確かめた。今回、*Xenopus* 幼生における *vgt* 発現誘導を指標にして TH かく乱活性を検出できる系を確立したので、この特性についても紹介したい。

1) Myosho et al.: ES&T, 56, 6479-6490. (2022)

Estrogen-induced *vitellogenin* expression depends on thyroid hormone (TH) in *Xenopus laevis* tadpoles, contributing the estimation of TH disrupting potential

Tohru Kobayashi, Tomomi Sugishima, Masahiko Kumakura², Taijun Myosho

¹Laboratory of Molecular Reproductive Biology, Institute for Environmental Sciences, University of Shizuoka, Japan, ²Department of Histology, School of Life Dentistry at Niigata, The Nippon Dental University, Niigata, Japan

The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) has developed test guidelines (TGs) for the evaluation of thyroid hormone (TH)-disrupting activity of chemical substances and their adverse effects on the development of TH, such as *in vitro* frog thyroid hormone receptor (TR) transcription and *in vivo* amphibian metamorphosis tests (TG231, AMA) and TH disrupting effects in the larval amphibian growth and development. Although the TR transcription test is highly sensitive to chemicals that directly interact with the receptor, TH-disrupting chemicals can be not evaluated only by *in vitro* tests because *in vivo* TH-disrupting chemicals have the possibility that their metabolic/degradant activity and TH synthesis systems. Therefore, *in vivo* evaluation of this activity is essential. In AMA and LAGDA, the external morphological changes observed during metamorphosis are used as an indicator, making it difficult to distinguish between the effects of delayed development independent of TH disturbance.

We previously reported for the first time that estrogen induction of *vitellogenin* in medaka hatched fry, the eleutheroembryonic stage, is TH-dependent and that the TH-disrupting activity of chemical substances can be detected with high sensitivity in this system¹⁾. Recently, we demonstrated that estrogen-induced *vgt* expression depended on TH specially in *Xenopus* tadpoles before metamorphosis climax. In this study, we will report here the characteristics of the *Xenopus* tadpole *vgt* induction system.

1) Myosho et al.: ES&T, 56, 6479-6490. (2022)

オオミジンコを用いる抗幼若ホルモン(JH)作用スクリーニング試験法の開発： JH 受容体結合阻害剤及び JH 生合成阻害剤の検出に向けた検討

○小田 悠介¹、渡部 春奈¹、酒井 琴和²、石川 英律²、山本 裕史¹

¹国立環境研究所 環境リスク・健康領域、²いであ株式会社

幼若ホルモン (JH) は節足動物の成長・変態・性決定を制御しており、その類似物質である JH 作用物質 (JHAs) は殺虫剤として使用される。ミジンコでは、JHAs がオス仔虫産仔を誘導するため、この応答を活用して JH 作用短期スクリーニング試験法 (JHASA) が開発され、OECD 試験ガイドライン No. 253 として承認されている。一方で、抗 JH 作用のある殺虫剤 (JH antagonists: JHANs) についても開発が進んでいるが、JHANs を検出するための試験法は確立されていない。

JHANs は、JH 受容体への結合や JH 生合成を阻害する影響が想定され、それぞれに対応した検出法が必要である。本発表では、オオミジンコを用いた 2 通りの JHANs 検出法開発の取り組みとして、以下の検討状況について報告する。

- (1) **JH 受容体結合阻害剤**：JHAs との共ばく露では、オス仔虫誘導が抑制されることが想定され、これを検出法に活用できると考えられる。そこで、本検討では候補物質について *in vivo* (JHASA) 及び *in vitro* (JH レポータージーンアッセイ) で JHAs との共ばく露試験を実施し、これを検証した。
- (2) **JH 生合成阻害剤**：JH 生合成が阻害されることで産仔数が低下することが想定され、これを指標に影響を検出する手法が考えられるが、内因性の JH や生合成物質の体内プールにより影響が遅延し、JHASA の通常のばく露期間では検出できない可能性がある。そこで、本検討では候補物質について JHASA のばく露期間を延長した場合の産仔数への影響を評価した。

Development of Anti-Juvenile Hormone (JH) Screening Assay using Daphnia magna: Investigation for detecting JH receptor binding and biosynthesis inhibitors

○Yusuke Oda¹, Haruna Watanabe¹, Kotowa Sakai², Hidenori Ishikawa², Hiroshi Yamamoto¹

¹Health and Environmental risk division, National Institute for Environmental Studies

²IDEA Consultants, Inc.

Juvenile hormone (JH) regulates growth, metamorphosis, and sex determination in arthropods, and its analogs (juvenile hormone agonists: JHAs) are widely used as insecticides. In *Daphnia*, JHAs induce the production of male offspring, and this response has been utilized to develop a short-term screening assay for JH activity (JHASA), which has been adopted as OECD Test Guideline No. 253. Meanwhile, insecticides with anti-JH activity (juvenile hormone antagonists: JHANs) have also been developed; however, no assay for detecting JHANs has yet been established.

JHANs are assumed to include compounds that inhibit either JH receptor binding or JH biosynthesis, and detection methods corresponding to these effects are required. In this study, we report two approaches for developing JHAN detection assays using *D. magna*:

- (1) **JH receptor binding inhibitors**: Co-exposure with JHAs is expected to suppress male offspring induction, which can be used as an endpoint for detecting JH receptor binding inhibitors. To verify this approach, the co-exposure tests for candidate compounds were conducted using both *in vivo* (JHASA) and *in vitro* (JH reporter gene assay) systems.
- (2) **JH biosynthesis inhibitors**: Inhibition of JH biosynthesis is expected to reduce offspring production, which can serve as an endpoint to detect JH biosynthesis inhibitors. Such effects may be delayed due to the presence of internal pool of innate JH and its biosynthetic intermediates, making them difficult to detect under standard exposure duration of the JHASA. Therefore, we evaluated the effect of candidate compounds on offspring production by extending the exposure period in the JHASA.

ゼブラフィッシュ胚を用いた PFOA 代替物質(HFPO-DA, HFPO-TA, HFPO-TeA)の 甲状腺ホルモンへの影響評価

○山本 愛依¹、田上 瑠美¹、久保田 彰²、国末 達也¹、野見山 桂

¹愛媛大学先端研究院沿岸環境化学研究センター、

²帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター

Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) の一種である Perfluorooctanoic acid (PFOA) は、2019 年に POPs に指定され、製造・使用・輸出入が原則禁止された。規制に伴い、代替物質として HFPO-DA、HFPO-TA、HFPO-TeA の使用が拡大している。しかしその毒性については未だ明らかではない。本研究では、ゼブラフィッシュ胚に PFOA、HFPO-DA、HFPO-TA、HFPO-TeA を水系曝露し、LC-MS/MS を用いて胚内の THs (T4、T3、rT3、3,3'-T2、3,5-T2、3-T1) 濃度を測定し、PFOA および PFOA 代替物質の曝露が甲状腺ホルモン(THs)恒常性に及ぼす影響を解析した。PFOA 曝露では、T4 レベルは 3 μ M 濃度区で、rT3 レベルは 0.3 μ M と 30 μ M 濃度区で、3,3'-T2 レベルは 0.3 μ M と 3 μ M 濃度区で、それぞれ対照区と比較して有意に上昇した。一方、T3 濃度には有意な変化が認められなかった。また、30 μ M 濃度区で T3/rT3 濃度比が有意に低下しており、脱ヨウ素酵素 (DIO3) 活性の促進が示唆された。一方、HFPO-TeA 曝露では、T4 レベルは 0.03 μ M~1 μ M の濃度区で、rT3 と 3,3'-T2 レベルが 0.4 μ M 以上の濃度区で有意に上昇した。また、0.03 μ M 濃度区において T3/rT3 比が有意に低下し、PFOA よりも極めて低濃度で影響が確認されたことから、HFPO-TeA は PFOA よりも強い甲状腺ホルモン恒常性機能の攪乱作用を有する可能性が示唆された。

The Effects of PFOA Alternatives (HFPO-DA, HFPO-TA, and HFPO-TeA) on Thyroid Hormone Homeostasis in Zebrafish Embryos

Mei Yamamoto¹, Rumi Tanoue¹, Akira Kubota², Tatsuya Kunisue¹, Kei Nomiya¹

¹Center for Marine Environmental Studies (CMES) Premier Institute for Advanced Studies Ehime University;

²Department of Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

Perfluorooctanoic acid (PFOA), a type of per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS), was designated under the POPs in 2019, leading to a general ban on its manufacture, use, and import/export. This regulation has led to an increase in the use of alternative substances, such as HFPO-DA, HFPO-TA and HFPO-TeA. In this study, zebrafish embryos were exposed to PFOA, HFPO-DA, HFPO-TA, and HFPO-TeA via waterborne exposure, and the concentrations of thyroid hormones (T4, T3, rT3, 3,3'-T2, 3,5-T2, 3-T1) in the embryos were measured using LC-MS/MS to analyze the effects of PFOA and its alternatives on TH homeostasis. In the PFOA-exposed group, T4 levels significantly increased at 3 μ M, rT3 levels at 0.3 μ M and 30 μ M, and 3,3'-T2 levels at 0.3 μ M and 3 μ M compared to the control group. In contrast, no significant changes were observed in T3 levels. Additionally, the T3/rT3 ratio significantly decreased at 30 μ M, suggesting an increase in DIO3 activity. In the HFPO-TeA exposure group, T4 levels significantly increased in the 0.03–1 μ M concentration range, while rT3 and 3,3'-T2 levels significantly increased at concentrations of 0.4 μ M and above. These results suggest that HFPO-TeA may have a stronger disruptive effect on thyroid hormone homeostasis than PFOA.

ゼブラフィッシュ胚を用いた内分泌かく乱作用マルチスクリーニング法の確立

○久保田 彰¹、縄司 奨²¹帯広畜産大学獣医学研究部門、²化学物質評価研究機構

近年、化学物質に対する安全性意識の高まりとともに、内分泌かく乱物質に対する規制は世界的に厳格化される傾向にあり、農薬のリスク評価においても内分泌かく乱作用の有無を重要視されるようになってきている。加えて、動物福祉の観点から、実験動物数の削減又はゼロを目的とした代替試験法の研究・開発が活発化している。このような状況の中、2021年に、トランスジェニックゼブラフィッシュ (ZF) 胚を用いてエストロゲン活性を有する内分泌かく乱化学物質を検出可能な *in vivo* スクリーニング法である EASZY アッセイが OECD テストガイドライン 250 (TG250) として採択された。しかしながら、TG250 規定の方法ではエストロゲン活性以外の主要な内分泌かく乱作用を検出することができない。本研究では、野生型 ZF を用いて、エストロゲン活性、(抗) アンドロゲン活性、並びに (抗) 甲状腺ホルモン活性を対象とした内分泌かく乱作用マルチスクリーニング法を確立することを目的とした。被験物質(5 種)の単独ばく露又はホルモン類 [17 β -エストラジオール(E2)、テストステロン(TES)、甲状腺ホルモン(T3)] との共ばく露における *cyp19a1b*、*sult2st3*、*tra* mRNA 発現量の濃度依存性及び最大誘導倍率 (又は最大阻害率) を評価した。結果として、BPA、BPAF、4-*t*-OP では単独ばく露により *cyp19a1b* 発現量の濃度依存的な増加がみられた (ただし最高濃度区で誘導倍率が横ばい又は低下する場合もあった)。また、これら 3 物質とリニュロンでは、TES との共ばく露により *sult2st3* 発現量の濃度依存的な低下がみられた。以上より、BPA、BPAF、4-*t*-OP はエストロゲン活性と抗アンドロゲン活性の両方の性質を有し、リニュロンは抗アンドロゲン活性を有すると考えられた。一方、DEHP による各遺伝子発現への影響は明瞭でなかったことから、本評価系では DEHP の内分泌かく乱活性は陰性と判定された。以上より、本評価系を用いることでエストロゲン作用と抗アンドロゲン作用のマルチスクリーニングが可能と考えられた。

Establishment of multi-screening assay for endocrine-disrupting potentials using zebrafish embryosAkira Kubota¹, Tasuku Nawaji²¹Department of Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine,²Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI)

In recent years, growing public concern over chemical safety has led to increasingly stringent global regulations on endocrine-disrupting chemicals (EDCs), and the presence or absence of endocrine-disrupting potential has become an important factor in pesticide risk assessment. In addition, from the standpoint of animal welfare, research and development of alternative testing methods aimed at reducing or eliminating animal use have been actively promoted. Under these circumstances, in 2021, the Estrogenic Activity Screening assay using transgenic zebrafish embryos (EASZY assay) was adopted as OECD Test Guideline 250 (TG250), providing an *in vivo* screening method to detect EDCs with estrogenic activity. However, TG250 cannot detect other major endocrine-disrupting activities. This study aimed to establish a multi-screening assay for estrogenic, (anti-)androgenic, and (anti-)thyroid activities using wild-type zebrafish. Concentration-dependent changes and maximal induction or inhibition rates of *cyp19a1b*, *sult2st3*, and *tra* mRNA expression were evaluated following exposure to five test chemicals, alone or in combination with hormones (E2, TES, T3). *cyp19a1b* expression increased dose-dependently with BPA, BPAF, and 4-*t*-OP, though plateauing or declining at the highest concentrations. Co-exposure to TES and these three compounds or linuron caused a dose-dependent decrease in *sult2st3* expression. Thus, BPA, BPAF, and 4-*t*-OP exhibited both estrogenic and anti-androgenic properties, while linuron showed anti-androgenic activity. DEHP produced no clear transcriptional responses, suggesting a negative result in this system. These findings demonstrate that this assay enables simultaneous screening of estrogenic and anti-androgenic effects.

感熱紙顕色剤・増感剤がヒト乳がん細胞に及ぼす影響

○久留戸 涼子¹、阿部 眞大¹、山田 建太²

¹常葉大学教育学部、²常葉大学社会環境学部

レシートなどの感熱紙には、ビスフェノール A (BPA) の代替品である BPS を始め、様々な顕色剤や増感剤が使用されている。これらは、河川水や下水処理場排水などから実際に検出され、また経皮曝露の可能性も指摘されている。これらは、内分泌攪乱作用があるとの報告もあり、ヒトや生態系への影響が懸念されている。本研究では、顕色剤の BPS、D-8、BPS-MAE、TGSA、PF201、増感剤の DPS について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いて、細胞増殖試験や、遺伝子発現解析を行い、どのような影響を及ぼすのか調べることにした。

細胞増殖試験では、BPS では、細胞増殖能が 10^{-4} M まで高まり、ピーク値としてはエストロゲン (E_2) 以上に高まっていた。D-8、BPS-MAE では、やや弱いながら細胞増殖能が 10^{-5} M まで高まる傾向が認められた。TGSA は、 10^{-5} M までは細胞増殖能が高まったが、 10^{-4} M では細胞の変形が認められた。PF201、DPS では、細胞増殖能はほとんど高まらないと考えられた。遺伝子発現解析では、 E_2 は 10^{-10} M、他は 10^{-5} M で 24 時間曝露した細胞から RNA を抽出した。エストロゲン応答遺伝子である pS2 では、BPS では E_2 と同等の発現レベルの上昇が認められた。D-8、BPS-MAE、TGSA、PF201 でも発現上昇が認められた。AhR 標的遺伝子である CYP1A1、炎症マーカーである IL-6 の発現レベルはいずれも高まらなかった。したがって、BPS、D-8、BPS-MAE、TGSA では、強さの違いはあるが、エストロゲン様活性があると考えられた。

Effects of color developers and sensitizers from thermal papers on human breast cancer cells

Ryoko Kuruto¹, Mahiro Abe¹, and Kenta Yamada²

¹Faculty of Education, Tokoha University, ²Faculty of Social and Environmental Studies, Tokoha University

Thermal papers such as receipts contain various color developers and sensitizers, including bisphenol S (BPS), a substitute for bisphenol A (BPA). These compounds have been detected in river water and wastewater treatment plant effluents, and potential dermal exposure has also been suggested. Some of these chemicals have been reported to show endocrine-disrupting effects, raising concerns about their potential impacts on humans and ecosystems. In this study, the effects of the color developers BPS, D-8, BPS-MAE, TGSA, and PF201, as well as the sensitizer DPS, were investigated using human breast cancer MCF-7 cells through cell proliferation assays and gene expression analyses. In the proliferation assays, BPS enhanced cell proliferation up to 10^{-4} M, with peak activity exceeding that of estrogen (E_2). D-8 and BPS-MAE exhibited weaker but notable proliferative effects up to 10^{-5} M. TGSA promoted proliferation up to 10^{-5} M, but induced morphological alterations at 10^{-4} M. PF201 and DPS showed little proliferative effect. Gene expression analysis revealed that BPS induced pS2 expression at levels comparable to E_2 , and D-8, BPS-MAE, TGSA, and PF201 also upregulated pS2. In contrast, CYP1A1 and IL-6 were not induced. These findings suggest that BPS, D-8, BPS-MAE, and TGSA exhibit estrogenic activity with varying potency.

柑橘フラボノイド・タンゲレチンによる AhR 活性化の抑制作用

○平野 将司¹、野口 七海¹、宮坂 雄暉²、古村 響²、石橋 弘志³

¹東海大学農学部、²東海大学大学院農学研究科、³愛媛大学大学院農学研究科

アリルハイドロカーボン受容体 (AhR) は、環境汚染物質である TCDD などのダイオキシン類や benzo[a]pyrene (B[a]P) などの多環芳香族炭化水素 (PAHs) によって活性化し、免疫抑制、催奇形性、発がん作用といった毒性発現に関わっている。こうした毒性リスクの緩和、さらには疾病を予防する生体調節機能成分としてポリフェノールが期待されている。本研究では、柑橘類由来のポリフェノール類から AhR に結合する化合物を探索し、そのアンタゴニスト作用を評価した。まず、AhR のアンタゴニストである α -naphthoflavone が結合した AhR PAS-B ドメイン (PDB ID: 7VNH) を鋳型としてヒト AhR の立体構造をホモロジーモデリングにより構築した。この PAS-B ドメインに対して 16 種類のポリフェノール類のドッキングシミュレーションを行い、相互作用エネルギーを指標として結合親和性の高い化合物を予測した。その結果、柑橘類に含まれるポリメトキシフラボノイドであるタンゲレチンが最も低値を示し、結合親和性が高いことを見出した。そこで、腸管における AhR アンタゴニスト活性を評価するため、腸管上皮株化細胞である Caco-2 細胞に AhR 応答配列 (XRE) を有したルシフェラーゼレポータープラスミドをトランスフェクションした *in vitro* レポーター遺伝子アッセイを構築した。B[a]P による濃度依存的な転写活性化を確認したことから、タンゲレチン単独および B[a]P との共処理を行ったところ、単独では転写活性に影響しなかったものの、B[a]P との共処理では B[a]P による転写活性化能をタンゲレチン濃度依存的に抑制する結果を得た。さらに、AhR の細胞内局在について抗 AhR 抗体を用いて観察したところ、タンゲレチンは B[a]P による核内移行を強く抑制する作用は観察されなかった。以上のことから、タンゲレチンによるアンタゴニスト作用は AhR の核移行ではなく、転写を抑制することが示唆された。

Inhibition of aryl hydrocarbon receptor (AhR) activation by the citrus flavonoid tangeretin

Masashi Hirano¹, Nanami Noguchi¹, Takeki Miyasaka², Hibiki Furumura², Hiroshi Ishibashi³

¹ School of Agriculture, ² Graduate School of Agriculture, Tokai University, ³ Graduate School of Agriculture, Ehime University

In this study, we searched for citrus polyphenols that bind to AhR and evaluated their antagonistic effects. First, we constructed the three-dimensional structure of the human AhR protein using homology modelling, with the AhR PAS-B domain (PDB ID: 7VNH), which is bound to the AhR antagonist α -naphthoflavone, acting as a template. We then performed docking simulations for 16 polyphenols against this PAS-B domain to predict compounds with a high binding affinity based on interaction energy. Consequently, tangeretin, a polymethoxyflavonoid present in citrus fruits, demonstrated the lowest value, indicating its high binding affinity. Transient transfection assays using the luciferase reporter gene driven by XRE in Caco-2 cell lines showed that treatment with B[a]P, induced AhR-mediated transcriptional activity in a dose-dependent manner. The induction of AhR transcriptional activity by B[a]P was effectively inhibited by co-treatment with tangeretin. Furthermore, the cellular localization of AhR was evaluated. It was found that tangeretin does not influence the translocation of B[a]P-activated AhR into the nucleus. These results suggest that tangeretin inhibits transcription rather than the nuclear translocation of AhR.

神経毒性の共通 Key event への作用を評価するための *in vitro* アッセイ系の構築と 現行農薬類の複合影響評価への応用

○平野 哲史¹、池中 良徳²、星 信彦³、田渕 圭章¹

¹ 富山大学 研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット、

² 北海道大学 One Health リサーチセンター、

³ 神戸大学大学院 農学研究科 応用動物学講座 動物分子形態学分野

現代社会では数万種におよぶ化学物質が日常的に使用されており、近年の疫学研究により複合曝露の実態が明らかになりつつある。しかし、従来の毒性評価は単一化学物質ごとに実施されており、低濃度かつ複合曝露下におけるヒト健康リスクの実態を十分に反映できていない。加えて、曝露しうる化学物質の組み合わせは膨大で、相互作用の予測は極めて困難である。複合リスク評価の方針や手法は未整備であり、新たな評価手法 (New Approach Methodologies: NAMs) の開発が求められている。本研究では、神経毒性に関する共通 Key Event (KE) に基づき、化学物質の作用プロファイルを指標とする効率的な複合リスク評価手法の確立を目的とした。ドーパミン作動性神経細胞モデルである LUHMES 細胞を分化誘導し、各種蛍光プローブを用いることで、化学物質がミトコンドリア膜電位、酸化ストレス、リソソーム活性に及ぼす影響をハイスループットに評価可能な *in vitro* アッセイ系を構築した。このアッセイを用いて、国内で使用量の多い現行農薬類 5 グループ 12 種を評価した結果、類似した作用プロファイルを示す化合物群を抽出した。さらに、神経突起長に対する単独・複合曝露の用量反応性から Combination Index (CI) を算出し、相加・相乗作用を解析した。その結果、多くの現行農薬類はミトコンドリア膜電位の低下、酸化ストレスの上昇、リソソーム活性の低下といった共通 KE に対して類似した作用を示した。とくに有機リン系またはフェニルピラゾール系とピレスロイド系の複合曝露では、CI 値が低値を示す強い相乗作用が認められた。以上より、現行農薬類は単独曝露では影響のない低濃度であっても、複合曝露により神経毒性が顕在化することが示唆された。

Development of *in vitro* assays for common key events in neurotoxicity and assessment of combined effects of current pesticides

Tetsushi Hirano¹, Yoshinori Ikenaka, Nobuhiko Hoshi⁵, Yoshiaki Tabuchi²

¹Life Science Research Center, University of Toyama,

²One health research center, Hokkaido University,

³Laboratory of Animal Molecular Morphology, Department of Animal Science,
Graduate School of Agricultural Science, Kobe University

Traditional toxicity assessments, however, evaluate individual chemicals separately, limiting their applicability to low-dose, mixed exposures relevant to human health. Moreover, the number of possible chemical combinations is vast, making interaction predictions challenging, and there is no established framework for assessing combined risks. In this study, we aimed to develop an efficient assessment method for combined neurotoxic risks based on chemical profiling against common key events in neurotoxicity. Differentiated LUHMES dopaminergic neurons were loaded with fluorescent probes, enabling high-throughput *in vitro* evaluation of chemical effects on mitochondrial membrane potential, oxidative stress, and lysosomal activity and twelve widely used pesticides from five classes in Japan were profiled. Dose-response effects on neurite length under single and combined exposures were quantified using the Combination Index (CI) to analyze additive and synergistic interactions. Many pesticides exhibited similar effects on shared key events, and particularly, combined exposure of organophosphates or phenylpyrazoles with pyrethroids showed pronounced synergistic effects. These results suggest that pesticides elicit neurotoxicity at low concentrations under combined exposures, even when individual chemicals show minimal effects.

内分泌攪乱物質スクリーニングのための 高感度アンドロゲン受容体活性評価系

○金崎 康平¹、中村 圭太¹、小野原 永遠¹、梶山 尊¹、荒巻 光汰¹、松島 綾美^{1,2}

¹九州大学大学院理学府化学専攻

²九州大学大学院理学研究院化学部門

ポリカーボネート樹脂等の原料であるビスフェノール A (BPA) に替わり、近年多くの新世代ビスフェノールが使用されているが、その安全性は十分に解明されていない。我々はこれまでに、多くの新世代ビスフェノールがエストロゲン受容体 (ER) に強く結合し、内分泌かく乱作用を持つ可能性を報告した。環境化学物質の標的は ER に限らず、他の核内受容体への影響評価も重要であるため、本研究では男性ホルモンが結合するアンドロゲン受容体 (AR) に着目し、高感度なレポーター遺伝子試験系の構築を目的とした AR の転写活性を高感度に検出する新規のアンドロゲン応答配列 (ARE) として 3 回繰り返し配列 (3xARE) を設計し、ルシフェラーゼレポーターベクターに導入した。この 3xARE ベクターと AR 発現ベクターを細胞に導入し、AR の既知アゴニスト (テストステロン等) およびアンタゴニスト (フルタミド) を作用させて系の評価を行った。その結果、構築した試験系は、アゴニスト添加時に既存のベクターを用いた場合に比べて高い転写活性を示し、アンタゴニストによってその活性が有意に阻害されることも確認できた。このことから、本研究で構築した試験系は AR への作動・拮抗作用をより高感度に検出可能であり、環境化学物質が示す微弱なアンドロゲン受容体かく乱作用の精密な評価に貢献できると期待される。

A highly sensitive androgen receptor activity assay for screening endocrine disruptors.

Kohei Kanazaki¹, Keita Nakamura¹, Towa Onohara¹, Takeru Kajiyama¹, Kota Aramaki¹,
and Ayami Matsushima^{1,2}

¹Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyushu University

²Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyushu University

The safety of next-generation bisphenols used as alternatives to BPA is a concern. While we previously found they affect the estrogen receptor (ER), their impact on other nuclear receptors is unknown. This study aimed to develop a high-sensitivity reporter gene assay for the androgen receptor (AR). We designed a novel reporter vector with a threefold tandem repeat of the androgen response element (3xARE) to enhance signal amplification. When tested in HeLa cells, this system showed a significantly higher transcriptional response to agonists, testosterone, compared to conventional vectors. This activity was also effectively blocked by the antagonist, flutamide. Our study establishes a robust and sensitive assay, providing a crucial tool for the precise evaluation of weak endocrine-disrupting activities on the AR, which is essential for future risk assessments.

卵巣摘出マウスの子宮肥大試験を用いた 12 化合物の内分泌かく乱作用の スクリーニング評価

○五十嵐 智女¹、横田 理¹、相田 麻子¹、西村 拓也¹、北嶋 聡²、山田 隆志¹

¹国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部、

²国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部

げっ歯類の子宮肥大試験 (OECD TG440) は、子宮重量の変化を指標に化学物質のエストロゲン様特性を容易に判定できるスクリーニング試験法である。厚生労働省による内分泌かく乱物質のスクリーニング事業において、*in vitro* 試験でエストロゲン作用または抗エストロゲン作用が疑われた 12 種類の化合物について、卵巣摘出マウスの子宮肥大試験を用いた評価を実施した。各物質を 8 週齢の卵巣摘出マウスに経口または皮下投与にて 7 日間連続投与した。陽性対照物質にはエチニルエストラジオールを用いた。*In vitro* で懸念のあった 12 物質のうち、*in vivo* で活性が認められたのは 5 物質のみであった。このうち、1,1,1-トリス (4-ヒドロキシフェニル) エタン (経口および皮下の両投与経路) のみが、エストロゲン作用を示した。他の 4 物質、具体的にはジベンゾイルメタン、トリクレシルリン酸、トリフェニルシラノール (いずれも皮下投与経路のみ) 及び 4,4'-ブチリデンビス[6-tert-ブチル-3-メチルフェノール] (経口および皮下の両投与経路) は、抗エストロゲン作用を示した。各物質の子宮重量に対する最小影響量 (LOEL) は順に、300、30、30、30、100 (mg/kg 体重) であった。このように、投与経路によって反応性が異なるケースがあることも明らかとなった。エストロゲン作用または抗エストロゲン作用を示した、これらの 5 物質については、内分泌かく乱作用に関する詳細試験 (確定試験) による評価の優先順位について、さらなる検討が必要と考えられた。

Screening evaluation of endocrine disrupting effects of 12 compounds using a uterotrophic bioassay in ovariectomized mice

Toshime Igarashi¹, Satoshi Yokota¹, Asako Aida¹, Takuya Nishimura¹, Satoshi Kitajima², Takashi Yamada¹

¹ Division of Cellular & Molecular Toxicology, Center for Biological Safety & Research, National Institute of Health Sciences, ² Division of Risk Assessment, Center for Biological Safety & Research, National Institute of Health Sciences

In screening for endocrine disruptors, the rodent uterotrophic bioassay is a test method that readily assesses the estrogen-like properties of chemicals based on changes in uterine weight. We used this assay in ovariectomized (OVX) mice to screen 12 chemicals suspected to be estrogenic or antiestrogenic properties by *in vitro* assays in the MHLW's endocrine disruptor screening project. We administered each chemical to 8-week-old OVX mice either orally (po) or by subcutaneous (sc) injection at 24-hr intervals for 7 consecutive days. Ethinyl estradiol was used as reference control. Of the twelve substances of concerns *in vitro*, only five substances exhibited activity *in vivo*. Among these, only 1,1,1-tris(4-hydroxyphenyl)ethane (for both po and sc routes of administration) exhibited estrogenic activity. The other four substances, specifically dibenzoylmethane, tricresyl phosphate, triphenylsilanol (all for sc route only), and 4,4'-butylidenebis[6-tert-butyl-3-methylphenol] (for both po and sc routes of administration), showed antiestrogenic effects. The lowest observed effect levels (LOELs) for uterine weight were 300, 30, 30, 30, and 100 (mg/kg bw), respectively. It was also found that the activity differed depending on the route of administration in some cases. For the five substances that showed estrogenic or antiestrogenic effects, further consideration is needed regarding prioritization for higher-tier toxicity testing related to endocrine disrupting effects.

イミダクロプリドが海産甲殻類アミ *Americamysis bahia* の繁殖に及ぼす影響評価

○池上 歩希¹、内田 雅也¹、平野 将司²、富永 伸明¹、有菌 幸司³、石橋 弘志⁴

¹有明工業高等専門学校創造工学科、²東海大農学部食生命科学科、³熊本大学薬学教育部、

⁴愛媛大学大学院農学研究科

【目的】ネオニコチノイド系殺虫剤（NNI）は、浸透移行性および残効性を有し、哺乳類に対して高い安全性を示すことから、世界的に広く使用されている。しかし、環境中への流出により標的外生物への影響が懸念されている。農薬の用途からも淡水域における汚染調査は進んでいるが、最終的に海域にも流出することを考慮すると、海産生物への影響評価も必要であると考えられる。また、現状では海産生物への急性毒性に関する評価が中心であり、慢性的な影響に関する知見は乏しい。そこで本研究では、NNI の一種であるイミダクロプリド（IMI）が海産甲殻類アミ（*Americamysis bahia*）の繁殖に及ぼす影響を評価することを目的とした。

【実験方法】繁殖阻害試験には、1ヶ月齢の成熟個体を使用した。雌雄判別後、雌個体を1週間単独で飼育し、未抱卵状態にした。1試験区あたり雌雄各6個体（計12個体）を用い、対照区（CTL）、アセトン濃度0.01%の溶媒対照区（SC）およびIMI曝露区（0.2~20 µg/L:公比10）をそれぞれn=6で設置し、21日間の半止水式曝露を行った。試験期間中、24時間ごとに生存数、脱皮数、産仔数を記録し、試験最終日には雌個体の育児嚢および卵巣における卵の有無を観察した。

【結果と考察】繁殖阻害試験の結果、IMI濃度が上昇するにつれて産仔数は減少傾向が見られ、20 µg/L曝露区では産仔が確認されなかった。試験最終日においても、雌の育児嚢および卵巣内に成熟卵は認められず、IMIが卵形成過程を阻害することで繁殖阻害を引き起こす可能性が示唆された。試験期間中には同一箇所を巡回する行動異常が雌雄いずれにおいても観察され、繁殖行動への影響の可能性も考えられた。今後は、卵形成阻害の可能性に着目し、育児嚢および卵巣における卵の保持数の変化について濃度依存性を観察することで、IMIの卵形成への影響を評価する。また、行動解析を実施することで、繁殖阻害への行動異常の関与についても検討を進める予定である。

Adverse Effects of Imidacloprid on Reproduction in the Mysid Crustacean, *Americamysis bahia*

Fuki Ikegami¹, Masaya Uchida¹, Masashi Hirano², Nobuaki Tominaga¹, Koji Arizono³, Hiroshi Ishibashi⁴

¹Department of Creative Engineering, National Institute of Technology, Ariake College, ²School of Agriculture, Tokai University, ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University and

⁴Graduate School of Agriculture, Ehime University

Neonicotinoid insecticides (NNI) are widely used worldwide due to their systemic translocation properties, residual activity, and high safety for mammals. However, concerns exist regarding their impact on nontarget organisms due to environmental leakage. While contamination surveys in freshwater ecosystems are advancing, considering actual pesticide usage patterns, leakage into marine areas via rivers is possible, necessitating the assessment of the impact on marine organisms. Furthermore, current assessments primarily focus on acute toxicity, with limited knowledge of the chronic effects. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of imidacloprid (IMI), an NNI, on the reproduction of the marine crustacean (*Americamysis bahia*). In the reproduction inhibition test, although no significant differences were observed in the low-concentration exposure group, a concentration-dependent decrease in the number of offspring was observed. In the IMI 20 µg/L exposure group. On the final day of the test, examination of the presence or absence of eggs in the brood pouches and ovaries revealed no mature eggs in either group. This suggests that IMI may inhibit reproduction by disrupting oogenesis. Additionally, abnormal circling behavior was observed in both males and females during the test period, indicating a potential impact on reproductive behaviors. Moving forward, we will focus on the possibility of oogenesis inhibition and evaluate the concentration-dependent effects of IMI by observing the presence or absence of eggs in the brood pouches and ovaries. Furthermore, behavioral analyses will be conducted to elucidate the mechanisms underlying the inhibition of reproductive behaviors.

ミナミメダカ繁殖機能に及ぼすヒト医薬品（抗うつ薬・抗精神病薬）の複合曝露影響

猿渡 侑司¹、高濱 要資¹、山下 綾乃²、中田 典秀³、井原 賢⁴、薙平 裕次⁴、
宮川 信一⁵、天谷 貴史⁶、村田 良介⁶、征矢野 清⁶、○長江 真樹¹

¹長崎大学総合生産科学研究科、²長崎大学環境科学部、³神奈川大学化学生命学部、⁴高知大学教育研究部自然科学系農学部門、⁵東京理科大学先進工学部、⁶長崎大学海洋未来イノベーション機構

近年、膨大な種類と量の医薬品が使用されており、それらが環境水中で容易に検出される現状となっている。医薬品はその性質上、極めて生物活性が高いことから、野生生物への影響が懸念されている。抗うつ薬および抗精神病薬は、中枢神経シナプス間の種々の神経伝達物質レベルを調節することによりヒト精神疾患を改善する治療薬であるが、同様の神経構造を有する野生生物に対しても作用し、種々の生理学的影響を引き起こすことが解明されつつある。著者らは 2023 年度の本大会において、2 種の抗うつ薬・抗精神病薬の複合曝露がミナミメダカの繁殖機能低下（産卵数の有意な低下）を誘起することを報告した。本発表では、より複数の医薬品が混在する天然環境を想定し、5 種の抗うつ薬・抗精神病薬の複合曝露の繁殖影響を調査した。

5 種の抗うつ薬・抗精神病薬（アミトリプチリン、フルオキセチン、デュロキセチン、ミルタザピン、クロルプロマジン）についてはそれぞれ、単独曝露においてミナミメダカ産卵数を有意に低下させる LOEC および NOEC 値を以前に明らかにしている。今回、5 種医薬品それぞれの LOEC および NOEC 値での複合曝露-ミナミメダカ繁殖試験を 21 日間の流水式曝露により実施した。その結果、5 種医薬品それぞれの NOEC 値での複合曝露において産卵数の顕著かつ有意な低下が誘起された。このことから、同様の薬効を持つ医薬品の複合曝露がメダカ繁殖機能に対して少なくとも相加効果を示すことが明らかとなった。

Combined exposure effects of human medicine on medaka reproduction

Yushi Saruwatari¹, Yousuke Takahama¹, Yukino Yamashita², Norihide Nakada³, Masaru Ihara⁴, Yuji Mishirobira⁴, Shinichi Miyagawa⁵, Takafumi Amagai⁶, Ryosuke Murata⁶, Kiyoshi Soyano⁶, Masaki Nagae¹

¹Graduate School of Integrated Science and Technology, Nagasaki Univ, ²Faculty of Environmental Science, Nagasaki Univ, ³Faculty of Chemistry and Biochemistry, Kanagawa Univ, ⁴Faculty of Agriculture and Marine Science, Kochi Univ, ⁵Faculty of Advanced Engineering, Tokyo Univ of Science, ⁶Organization for Marine Science and Technology, Nagasaki Univ

In recent years, an enormous variety and volume of pharmaceuticals are used, and they are readily detectable in environmental waters. Due to their inherent high biological activity, concerns exist regarding their impact on wildlife. Antidepressants and antipsychotics are therapeutic agents that improve human psychiatric disorders by regulating levels of various neurotransmitters at central nervous system synapses. It is increasingly understood that they also act on wildlife possessing similar neural structures, causing various physiological effects. At the 2023 conference, the authors reported that combined exposure to two antidepressants and antipsychotics induced impaired reproductive function (a significant reduction in egg production) in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). This presentation investigates the reproductive effects of combined exposure to five antidepressants and antipsychotics, simulating the mixed pharmaceutical environment found in nature.

For each of the five antidepressants/antipsychotics (amitriptyline, fluoxetine, duloxetine, mirtazapine, chlorpromazine), LOEC and NOEC values causing significant reductions in medaka egg production under single exposure had been previously determined. This study conducted a 21-day continuous flow exposure test on Japanese medaka at the LOEC and NOEC values for each of the five drugs. The results showed a marked and significant reduction in egg production at the NOEC values for each drug combination. This indicates that combined exposure to drugs with similar pharmacological effects exhibits at least an additive effect on medaka reproductive function.

メチルフェニデート曝露によるミナミメダカ胚発生および仔魚行動への影響評価

立岡 綾奈、○庭平 裕次
高知大学農林海洋科学部

メチルフェニデート (Mph) は注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の治療薬であり、中枢神経系のモノアミン輸送体に作用する。一方、妊娠中の Mph 使用は心臓奇形などの先天異常リスクを高める可能性があり、ゼブラフィッシュ幼魚を用いた曝露試験では、抗不安作用や運動亢進などの行動変化が報告されている。本研究では、Mph が魚類に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、モデル生物であるミナミメダカを用い、胚発生および仔魚の行動への影響を評価した。

Mph は飼育水に 10、100、1000 $\mu\text{g/L}$ で希釈し、対照区には飼育水のみを使用した。受精卵は 48 ウェルプレートに 1 個ずつ配置し、ふ化後 3 日目まで半止水条件下で曝露を行った。胚発生はふ化まで毎日撮影し、奇形の有無と発生過程を観察した。ふ化後は仔魚の行動を毎日動画撮影し、1 分間の最高速度、総移動距離、ウェル中央部および周辺部の滞在時間を解析した。

胚発生においては、いずれの Mph 濃度区でも奇形は認められず、発生過程にも有意な差は見られなかった。一方、仔魚の行動では、曝露 1 日目に 100 $\mu\text{g/L}$ 区で最高速度が対照区と比較して有意に上昇し、曝露 2 日目には 1000 $\mu\text{g/L}$ 区で中央部滞在時間が有意に増加した。ただし、これらの変化は試験期間全体を通して一貫した傾向を示さず、他の指標でも有意差は認められなかった。

以上の結果から、今回の試験濃度では Mph はミナミメダカの胚発生には影響を及ぼさないことが示された。一方で、仔魚の行動に対する影響については、濃度依存性や曝露期間との関連を含め、今後さらなる詳細な検討が必要である。

Effects of methylphenidate exposure on embryogenesis and larval behavior in medaka (*Oryzias latipes*)

Ayana Tatsuoka, Yuji Mushirobira

Faculty of Agriculture and Marine Science, Kochi University

Methylphenidate (Mph) is a psychostimulant commonly prescribed for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), acting on monoamine transporters in the central nervous system. While effective in humans, prenatal exposure to Mph has been associated with increased risks of congenital abnormalities, including cardiac defects. Behavioral alterations such as anxiolytic effects and hyperactivity have also been reported in zebrafish larvae. This study aimed to evaluate the effects of Mph on embryonic development and larval behavior in medaka (*Oryzias latipes*).

Fertilized eggs were exposed to Mph at concentrations of 10, 100, and 1000 $\mu\text{g/L}$ under semi-static conditions until three days post-hatching. Embryonic development was monitored daily for malformations and progression. Larval behavior was recorded via video, and parameters including maximum velocity, total distance moved, and time spent in central versus peripheral areas of the well were analyzed.

No malformations or significant differences in embryonic development were observed across all treatment groups. However, larval behavior showed transient changes: increased velocity on day 1 at 100 $\mu\text{g/L}$ and increased central area occupancy on day 2 at 1000 $\mu\text{g/L}$. These effects were not consistent throughout the exposure period.

Overall, Mph did not affect embryogenesis at the tested concentrations, but potential behavioral impacts warrant further investigation.

環境医薬品によるメダカの脳の神経活動への影響

○大泉 貴絵、宮川 信一

東京理科大学大学院 先進工学研究科

ヒトが使用した医薬品の一部は、下水処理場で完全には除去できず、薬効を持ったまま環境中に流出している。特に抗うつ薬や抗精神病薬などの中枢神経系に作用する薬は河川中で多く検出されており、水生生物への悪影響が懸念されている。実際に、魚類をはじめとする水生生物に、これらの医薬品を曝露すると行動異常や生殖異常を誘導することが報告されている。本研究では、神経活動の活性化を可視化できるメダカを用いて、医薬品を曝露したメダカの神経活動の変化を調べた。具体的には、脳内にカルシウムインジケーターである GCaMP を導入したメダカに三環形抗うつ薬 Amitriptyline や抗精神病薬 Chlorpromazine を曝露し、カルシウムイメージングを行い、取得した画像データから各薬剤処理群の神経活動レベルを定量化した。本研究は、魚類の神経活動に影響を与える環境医薬品を効率よくスクリーニングする実験系に応用可能である。

The effects on neural activity in medaka fish exposed to environmental pharmaceuticals

Kie Oizumi, Shinichi Miyagawa

Department of Biological Science and Technology, Graduate School of Advanced Engineering,
Tokyo University of Science

A large amount of pharmaceuticals are prescribed and consumed by humans and domestic animals. Most of them are processed in sewage treatment plants, but not all of them can be effectively removed during the treatment processes due to their diverse properties. As a result, some pharmaceuticals including antidepressants and antipsychotics, which are prescribed in large amounts worldwide, are proportionally detected in the environment. Of those environmental pharmaceuticals, antidepressants and antipsychotics, which act on the central nervous system are of great concern.

In order to investigate the effects of such pharmaceuticals, we measured the neural activity in the brain of medaka larvae exposed to amitriptyline and chlorpromazine (antidepressants and antipsychotics), taking advantage of medaka that expressed the calcium sensor protein (GCaMP) in whole neurons. We found the significant increase in fluorescence intensity in the brain of medaka exposed to amitriptyline compared to the controls. It has been therefore suggested that amitriptyline may act on fish similar to those in humans.

3-methyl-4-nitrophenol (MNP)の幼若期曝露が雌ラットの春機発動及び性特異的行動に及ぼす影響

○前田 侑輝拓¹、金丸 颯²、堤 恋結²、武藤 里加子²、江口 凜²、竹田 桜瑛²、渡辺 元³、近藤 保彦⁴、柳澤 利枝⁵、宇田川 理⁵、川口 真以子^{1,2}

¹明治大学大学院 農学研究科、²明治大学 農学部、³明治大学 研究・知財戦略機構 (OSRI)、⁴帝京科学大学 生命環境学部、⁵国立環境研究所 環境リスク・健康領域

3-methyl-4-nitrophenol (MNP) はディーゼル排気に含まれる化学物質で、農薬 fenitrothion の分解産物としても知られており、エストロゲン受容体への親和性を有する。本研究では、エストロゲンが発達期の脳の性分化に寄与することに着目し、新生仔期 MNP 曝露が雌ラットの膣開口、性行動および性選好性に及ぼす影響を検討した。Wistar-Imamichi 系雌ラットに MNP (1 mg/kg/day、MNP 群) あるいは溶媒 (corn oil、対照群) を post-natal day (PND) 1~5 に経口投与し、陽性対照としては 17 β -estradiol (E2, 20 mg/kg) を PND1 に皮下投与し、膣が開くまで観察を続けた。また 7 週齢で卵巣を摘出し、発情誘起処理を施した上で性選好性試験および性行動試験を実施した。昨年我々は発情前期における性選好性試験の結果を発表したが、今回は MNP の卵巣への影響を排除し、外因性エストロゲンへの脳の反応性を評価した。その結果、膣開口の早期化は E2 群のみで見られ、MNP は対照群に対して有意な影響を及ぼさなかった。性選好性について、対照群では異性である相手雄を、相手雌に比べ有意に多く鼻先で探索する選好性を示したのに対し、MNP 群と E2 群では鼻先での探索における性別間の選好性が消失した。性行動では、MNP 群と対照群の間で差は認められず、E2 群のみロードーシス商が低下した。以上より、新生仔期 MNP 曝露は雌ラットの性的嗜好性を減弱させるが、春機発動と雌特異的性行動には影響を及ぼさないことが示唆された。今後は用量依存性を含むさらなる検討が必要である。

Effects of Neonatal Exposure to 3-Methyl-4-nitrophenol (MNP) on Pubertal Onset and Sex-Specific Behaviors in Female Rats

Yukihiro Maeda¹, Hayato Kanamaru², Rei Tsutsumi², Rikako Muto², Rin Eguchi², Sae Takeda², Gen Watanabe³, Yasuhiko Kondo⁴, Rie Yanagisawa⁵, Osamu Udagawa⁵, Maiko Kawaguchi^{1,2}

¹Graduate School of Agriculture, Meiji University ²School of Agriculture, Meiji University ³OSRI, Meiji University, ⁴ Faculty of Life & Environmental Science, Teikyo University of Science, ⁵Health and Environment Risk Division, National Institute for Environmental Studies (NIES)

3-Methyl-4-nitrophenol (MNP), found in diesel exhaust and known as a degradation product of the pesticide, fenitrothion, has been reported to possess affinity for estrogen receptors. In this study, we focused on the contribution of estrogenic substances to brain sexual differentiation during development. We investigated the effects of neonatal MNP exposure on sexual behavior and partner preference in female rats. Wistar-Imamichi female rats received oral administration of MNP (1 mg/kg/day) from postnatal day (PND) 1 to 5. Corn oil was administered to the control group, and 17 β -estradiol (E2, 20 mg/kg, single SC on PND1) was administered as a positive control, and we monitored the onset of vaginal opening of the animals. After sexual maturation, the rats were ovariectomized, primed with estrogen and progestin, and subjected to partner preference and sexual behavior tests. In the present study, excluded the effects of MNP on ovarian function, we evaluate the responsiveness of the brain to exogenous estrogen. In terms of sexual preference, the control group showed a significant preference to stimulus males over stimulus females for nose-to-nose exploration, whereas this sex-specific preference was abolished in both the MNP and E2 groups. In the sexual behavior test, no difference was observed between the MNP and the control groups, while only the E2 group showed a reduction in lordosis quotient. These findings suggest that neonatal exposure to MNP attenuates sexual preference in female rats without affecting female-specific sexual behavior. Further investigations, including dose-dependent effects, are required.

α -ナフトフラボン曝露は妊娠マウスで巣作り“速度”を低下させるのか？

○村田 信喜、杉田 和俊、吉岡 亘
麻布大学獣医学部

フラボノイドは植物由来ポリフェノールの一種で、抗酸化作用や抗腫瘍作用が期待され、食品やサプリメントに含まれており、「有益な成分」と認識されている。なかでも α ナフトフラボン (ANF) はマウスにおいて脂肪肝や肥満を抑制することが報告されている。これらの報告では ANF の代謝改善作用を示し、医薬品としての応用可能性が議論されているが、妊娠個体での安全性は不明であった。我々は抗肥満・脂肪肝抑制効果を示す条件で妊娠マウスの母性行動に及ぼす影響を検証した。C57BL/6J 妊娠マウスに、妊娠 12 日目 (GD12) を曝露 0 日目 (ED0) とし、ED3 まで ANF 含有率 0% (対照群)、1% (A-L)、2% (A-H) の飼料を投与し、巣の高さ (NHI)、位置、行動パターンを本研究では母性行動の指標とした。血漿中の ANF は LC-MS/MS 法で定量した。既存の研究では巣について段階評価が用いられてきたが、巣作り速度を評価する方法としては不十分であるため、我々は定量的評価法を開発した。ED0-1 における巣作り速度は、CNT で 23.4 ± 9.8 mm/日、A-L で 6.9 ± 7.4 mm/日、A-H では、 5.7 ± 5.4 mm/日であった。このことから ANF が妊娠マウスによる巣作り速度を低下させることが明らかになった。A-H は ED2-3 で巣外滞在が増加し、懸垂や登攀など対照群にない非典型行動が頻繁に観察された。これらの結果は ANF が妊娠マウスの母性行動を変化させたと考えられた。巣内で静穏さを保つことは子の生存に重要であり、母性行動は哺乳動物の生存にとって不可欠な行動である。そのため、ANF の母性行動への潜在的影響は深刻なリスクとなり得る。本研究はフラボノイドの多面的作用、とりわけ行動毒性の可能性を示し、健康影響評価における慎重な検討が必要である。

Does α -Naphthoflavone exposure decrease Nest building “Rate” in Pregnant Mice?

Nobuki Murata, Kazutoshi Sugita, Wataru Yoshioka

Department of Veterinary Medicine Azabu University

Flavonoids are plant-derived polyphenols, expected to have antioxidant and antitumor effects, and recognized as beneficial components in foods and supplements. Among them, alpha-naphthoflavone (ANF) has been shown to suppress fatty liver and obesity in mice, suggesting metabolic benefits and potential as a pharmaceutical drug. However, its safety during pregnancy remained unknown. We investigated the effects of ANF on maternal behavior in pregnant C57BL/6J mice under conditions that produced anti-obesity and fatty liver suppression. Mice were fed diets containing 0% (CNT), 1% (A-L), or 2% (A-H) ANF from gestation day 12 (ED0) to ED3. Maternal behavior was assessed using nest height index (NHI), mouse position, and behavioral patterns. Plasma ANF was quantified by LC-MS/MS. Previous studies used grade scoring, but since it is insufficient to assess nest-building rate, we developed a quantitative method. Nest-building rates during ED0-1 were 23.4 ± 9.8 mm/day in CNT, compared with 6.9 ± 7.4 mm/day in A-L and 5.7 ± 5.4 mm/day in A-H, clearly demonstrated suppression nest building rate by ANF. On ED2-3, A-H mice spent more time outside nests and frequently displayed atypical behaviors such as hanging and climbing, which were absent in CNT. Maintaining calmness in the nest is vital for offspring survival, and maternal behavior is essential for mammalian survival. Therefore, the potential impact on ANF's maternal health could pose a serious risk. This study demonstrates the multiple effects of flavonoids, particularly their potential behavioral toxicity, necessitating careful consideration in health risk assessments.

P-17

ポリネーター保護と農薬評価制度：ミツバチ・野生ハナバチへの影響の現状と課題

○遠山 千春

東京大学、環境健康科学技術国際コンサルティング

ミツバチや野生ハナバチなどのポリネーター（花粉を運ぶ動物）は、野菜や果物の受粉に欠かせない存在である。日本国内でも、セイヨウミツバチによる受粉の経済的価値は年間 1,000 億円以上（2013 年時点）と試算されている。しかし近年、農薬によるミツバチの被害が世界各地で報告されており、ポリネーターの減少が農業や生態系に深刻な影響を及ぼすことが懸念されている。

本発表では、農林水産省および環境省の資料（蜜蜂影響評価書、生活環境動植物の被害防止に係る農薬登録基準値）をもとに、制度の仕組みと課題について検討する。

特に以下の 4 点に焦点を当てる。①ネオニコチノイド系殺虫剤に対して、ハチ類（益虫モデル）はハエ（害虫モデル）よりも高い感受性を示すこと。②現行制度が致死毒性（LD₅₀）に偏重していて、致死用量よりも低い用量で生じる行動異常や帰巢障害などの非致死性影響が軽視され、結果として蜂群への悪影響が見過ごされるおそれがあること。③複数の農薬成分による同時曝露が現場で生じているにもかかわらず、制度上は単剤評価が前提となっていること。④ OECD ガイドラインに準拠した毒性試験データの信頼性が一部損なわれている可能性があること。

今後は、神経・行動・免疫系への影響を含む非致死性毒性データや、分子レベルから野外レベルにまでの多層的な最新の科学的知見を制度に反映させるとともに、複合曝露を前提とした評価手法の整備が求められる。ミツバチを守るためには、現場の実態に即した制度の見直しと、科学的根拠に基づくリスク管理が不可欠である。

Pollinator Protection and Pesticide Risk Assessment: Current Status and Challenges for Honey Bees and Wild Bees

Chiharu Tohyama

The University of Tokyo / Health, Environment, Science and Technology International Consulting

Pollinators such as honey bees and wild bees play an essential role in crop pollination, with an estimated annual economic value exceeding 100 billion yen in Japan (as of 2013). However, recent reports of pesticide-related bee mortality have raised concerns about the decline of pollinators and its impact on agriculture and ecosystems.

This presentation examines Japan's pesticide registration system, focusing on the required toxicity tests using honey bees and the regulatory framework for evaluating their results. Four key issues are addressed: (1) honey bees exhibit higher sensitivity to neonicotinoid insecticides than pest species like flies; (2) current assessments rely heavily on lethal toxicity (LD₅₀), overlooking sublethal effects such as behavioral abnormalities and homing failure; (3) real-world exposure often involves multiple pesticide compounds, yet the system assumes single-agent toxicity; and (4) the reliability of OECD-guideline-based toxicity data used in official evaluations may be compromised. Recent studies show that bees suffer neural impairment at concentrations far lower than those affecting pests, and Japanese honey bees are even more vulnerable. To protect pollinators, it is essential to incorporate multi-layered novel scientific evidence—including sublethal and synergistic effects—into regulatory protocols and to revise evaluation methods to reflect actual field conditions.

P-18

メダカにおける TRIAC とエストロゲン共曝露が脊椎骨形成に及ぼす影響

明正 大純^{1,2}、岡部 佑太¹、小林 亨^{1,2}

¹静岡県立大学食品栄養科学部学部環境生命科学科、

²静岡県立大学院薬食生命学府生態発生遺伝学研究室

経済協力開発機構（OECD）では、両生類変態現象を用いた試験（AMA、LAGDA）により化学物質の甲状腺ホルモン（TH）かく乱活性を評価しているが、*in vivo* 試験の検出感度は十分とはいえない。本研究は、TH かく乱活性による新たな形態学的影響指標とその発現過程の解明を目的とした。前回大会では、下水処理過程で生成される可能性があるトリヨードチロ酢酸（TRIAC）とエストロゲン（E）の共曝露により、孵化後 30 日(30 dph)および成魚で脊椎骨の奇形が生じ、体長が短縮することを報告した。今回、脊椎骨の形成過程における異常が起こる時期を特定するため、同条件下で、時系列での解析（0、10、15、20 dph）を行った。透明化および骨染色標本を解析したところ、0 dph で脊椎骨の前駆的支持構造である脊索の短縮が起こること、10 および 15 dph では未硬骨化部位の小型化や配列不整が見られた。20 dph では多くの個体で硬骨化が完了しているが、共曝露群では顕著な脊椎骨奇形が観察された。この結果から、脊椎骨の奇形は硬骨化の進行に伴って表在化・固定化されることが示唆され、TH かく乱活性の新たな早期指標となる可能性が示された。

Mechanistic Analysis of Vertebral Malformation Induced by Co-exposure to TRIAC and Estrogen in Medaka

Taijun Myosho^{1,2}, Yuta Okabe¹, Thoru Kobayashi^{1,2}

¹ Graduate School of Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan,

² Laboratory of Molecular Reproductive Biology, Institute for Environmental Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) currently evaluates the thyroid hormone (TH)-disrupting activity of chemical substances using amphibian-based assays such as the Amphibian Metamorphosis Assay (AMA) and the Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA) as test guidelines. However, the detection sensitivity of these *in vivo* tests remains insufficient. This study aimed to identify a novel morphological endpoint of TH disruption and to elucidate its developmental onset. In our previous report, we demonstrated that co-exposure to triiodothyroacetic acid (TRIAC)—a potential byproduct of wastewater treatment—and estrogen (E) induced vertebral malformations and reduced body length at 30 days post-hatching (dph) and in adult fish. To determine the timing of abnormal vertebral formation, we analyzed specimens exposed under the same conditions at 0, 10, 15, and 20 dph. Tissue clearing and bone staining revealed shortening of the notochord, a precursor-like axial support structure of the vertebrae, at 0 dph. At 10 and 15 dph, unossified regions exhibited size reduction and misalignment. By 20 dph, ossification was largely complete in most individuals, and the co-exposure group displayed pronounced vertebral deformities comparable to those observed at 30 dph and in adults. These findings indicate that vertebral malformations become apparent and fixed as ossification progresses, suggesting their potential as an early morphological marker of TH-disrupting activity.

内分泌攪乱作用に関与するメダカエストロゲン受容体サブタイプの同定

○清水 慧花、室田 修平、中島 啓、宮川 信一

東京理科大学大学院 先進工学研究科

多くの内分泌攪乱物質はエストロゲン活性を持ち、核内のエストロゲン受容体 (Estrogen receptor; ESR) を標的として作用する。内分泌攪乱物質は水系に入ることが多いため、特に魚類をはじめとする水棲生物への生殖や性分化への影響が強く懸念されている。現生魚類の多くが属する真骨魚類には、3つの ESR サブタイプ (*esr1*、*esr2a*、*esr2b*) が存在するが、各サブタイプのそれぞれの生理機能や役割についてはほとんどよく分かっていない。本研究では、メダカ (*Oryzias latipes*) を用いて、外因性エストロゲンによって誘導される内分泌攪乱作用に関与する ESR サブタイプの同定を目指した。

代表的なエストロゲン様化学物質であるビスフェノール A (BPA)、ノニルフェノール (NP)、4-プロピルパラベン (4-PP)、オクチルフェノール (OP) のエストロゲン活性を、レポーターアッセイで評価した。各 ESR サブタイプは、内在性エストロゲンである E2 に対しては同じように活性化されたが、化学物質に対して異なる反応を示し、特に ESR2a はほとんど転写活性化されなかった。また、野生型のオスメダカに BPA、NP、4-PP を曝露して肝臓の遺伝子発現解析を行ったところ、本来メスしか発現していないコリオジェニン (*chg*) やビテロジェニン (*vlg*) の発現が誘導された。発表では、各 ESR サブタイプのノックアウトメダカにおける *chg* や *vlg* の発現について議論する。

Identification of estrogen receptor subtypes responsible for endocrine disrupting effects

Suika Shimizu¹, Shuhei Murota¹, Hiraku Nakashima¹, Shinichi Miyagawa¹

¹Department of Biological Science and Technology, Graduate School of Advanced Engineering, Tokyo University of Science

Many endocrine disrupting chemicals (EDCs) adversely affect aquatic organisms by mimicking endogenous estrogens via estrogen receptors (ESRs). Most EDCs readily enter the aquatic environment, and consequently fish are especially at risk of exposure. Most teleost fish exhibit three *esr* subtypes (*esr1*, *esr2a*, and *esr2b*), however, functional differences in mediating EDC effects remain unclear. This study aims to identify the primary ESR subtype responsible for adverse effects of EDCs in medaka (*Oryzias latipes*).

In vitro reporter gene assay using medaka ESRs revealed that while all medaka ESRs responded to the endogenous estrogen E2, they exhibited distinct responses to EDCs (BPA, NP, 4-PP, and OP). In particular, ESR2a exhibited lower transcriptional activities in response to these EDCs. Furthermore, *in vivo* exposure of these EDCs to male medaka resulted in the ectopic induction of estrogen-responsive genes such as choriogenin (*chg*) and vitellogenin (*vlg*). To identify the contribution of each ESRs, we utilized *esr* knockout medaka lines. In this presentation, the findings from these knockout studies, which clarify the functional roles of each ESR subtype in mediating EDC effects, will be discussed.

新生仔期 DES 曝露によるマウス生殖器官への DNA メチル化解析

○松橋 愛理、山崎 翔、宮川 信一

東京理科大学大学院 先進工学研究科

子宮や膣などの雌性生殖器官の上皮細胞の増殖と分化は、通常エストロゲンにより調節されている。一方、新生仔期に合成エストロゲンである Diethylstilbestrol (DES) を投与したメスのマウスでは、成長後に膣上皮がエストロゲン非依存的に細胞増殖するようになる。この現象は、エストロゲンの発達段階にある個体に対する発生影響として古くから知られており、DOHaD のモデル実験系である。新生仔期 DES 投与マウスの膣では、エストロゲン非依存的に細胞増殖因子等の遺伝子発現が誘導されている。しかし、このような恒久的な遺伝子発現変化がどのようにして起きているかは不明である。

本研究では、新生仔期 DES 投与マウスおよび成熟後に DES を投与したコントロールマウスの膣上皮を単離し、RNA-seq 解析で遺伝子の発現を、Reduced Representation Bisulfite Sequencing(RRBS)解析で DNA のメチル化状態を網羅的に解析した。その結果、新生仔期 DES 投与マウスにおいて低メチル化を示した遺伝子の中に、癌化に関係するパスウェイに該当する遺伝子を見出した。また、新生仔期 DES 投与マウスでは、Wnt シグナルや細胞増殖因子に関連する遺伝子の発現とメチル化には相関がみられることが明らかになった。

Epigenetic alterations in mouse vagina induced by neonatal DES exposure

Airi Matsuhashi, Sho Yamazaki, Shinichi Miyagawa

Department of Biological Science and Technology, Graduate School of
Advanced Engineering, Tokyo University of Science

The cell proliferation and differentiation of female reproductive tracts are normally regulated by estrogens. However, neonatal diethylstilbestrol (DES) exposure can induce estrogen-independent epithelial cell proliferation in mouse vagina, resulting in tumors later in life. This phenomenon is a classic model for the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept. In the vaginae of mice exposed to DES neonatally, genes encoding growth factors are induced in an estrogen-independent manner. However, the molecular mechanisms underlying these persistent changes in gene expression remain unclear.

In this study, we isolated vaginal epithelium from mice exposed to DES neonatally and from control mice treated with DES in adulthood. We comprehensively analyzed gene expression by RNA-seq and DNA methylation status by reduced representation bisulfite sequencing (RRBS). We found several genes involved in carcinogenesis-related pathways were hypomethylated in the neonatal DES group. we also found a correlation between the expression and methylation of genes related to Wnt signaling and growth factors in these mice.

P-21

妊娠中のカドミウム曝露が子どもの発達に与える影響：エコチル調査より

○増本 年男¹、天野 宏紀¹、大谷 眞二¹、上島 通浩²、山崎 新³、小林 弥生³、黒沢 洋一¹
¹鳥取大学医学部、²名古屋市立大学 大学院医学研究科、³国立環境研究所 環境リスク・健康領域

カドミウムは、土壌、空気、食物、水などに含まれる重金属である。動物実験において胎児期にカドミウムへ曝露されると、子どもの精神神経発達に影響を及ぼすことが示唆されているが、ヒトでの影響は統一した見解が得られておらず、よくわかっていない。そこで、本研究では胎児期におけるカドミウム曝露が出生後の精神神経発達に影響を与えるかどうかを調べるために、環境省「子どもの環境と健康に関する全国調査（エコチル調査）」のデータを用いて解析を行った。妊娠中後期の母親から血液を採取し、カドミウム濃度を誘導結合プラズマ質量分析法により測定した。子どもの発達は、日本語版 Ages and Stages Questionnaire を用いて評価した。カドミウムと子どもの発達の関連は、二項ロジスティック回帰分析、多項ロジスティック回帰分析、一般化線形混合モデルにより検討した。説明変数を四分位でカテゴリー化したカドミウム濃度、目的変数を子どもの発達遅延として二項多項ロジスティック回帰分析を行った結果、0.5 歳、1 歳、1.5 歳における子どもの発達遅延と高濃度のカドミウム濃度との間に有意な関連が認められた。しかし、その関連は低濃度でのカドミウム曝露や 2 歳以降で消失した。この発達遅延は、個人差を調整したとしても、カドミウム濃度との有意な相関が見られた。これらの結果により、出生前のカドミウム曝露が子どもの発達に初期段階では影響を与えるが、発達に伴ってその効果は消失するものであることが示唆された。

Association between prenatal cadmium exposure and child development: The Japan Environment and Children's study

Toshio Masumoto¹, Hiroki Amano¹, Shinji Otani¹, Michihiro Kamijima², Shin Yamazaki³,
Yayoi Kobayashi³, Youichi Kurozawa¹

¹Faculty of Medicine, Tottori University, ²Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ³ Health and Environmental Risk Division, National Institute for Environmental Studies

Cadmium is a heavy metal that can be found in soil, air, food, and water. Cadmium has toxic effects on the kidneys, bones, and respiratory system. Prenatal exposure to cadmium has been found to affect the mental development of children, but inconsistent results have been found in different studies. Therefore, it is unknown that prenatal cadmium exposure associated with child development after birth. To elucidate whether cadmium affect the child development or not, we analyzed nation-wide cohort study data, the Japan Environment and Children's Study. Prenatal cadmium concentrations in blood from mothers in the second or third trimester were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. Child development was evaluated using "Ages and Stages" questionnaires. The association between cadmium and child development were investigated by performing logistic regression analyses, multinomial logistic regression analyses and generalized linear mixed model using the child development parameters as dependent variables and the cadmium concentrations in maternal blood as the independent variable. There were significant associations between the cadmium concentration and child development at 6 months, 1 year, and 1.5 years after birth. However, the effect had disappeared at 2 years after birth or later. The number of developmental delays was positively associated with the cadmium concentration after adjusting individual difference. The results indicate that prenatal exposure affects child development, but the effect decreases with age.

P-22

妊娠中の室内化学物質複合曝露が子どもの出生時体格に及ぼす影響

高口 倅暉¹、○江口 哲史¹、川島 孝行²、鈴木 規道¹
¹千葉大学予防医学センター、²東京科学大学情報理工学院

胎児発育の遅延や過成長は成人期からの生涯にわたる心血管疾患、神経発達障害、肥満、代謝異常などに関連している。現在の生活においてヒトは一日の大半を室内で過ごすことが多く、継続的かつ長期的に揮発性有機化合物（VOCs）や半揮発性有機化合物（SVOCs）の曝露を受けている。先行研究では、妊娠期母親への VOCs や SVOCs 曝露が胎児の発達に影響を及ぼすことが示唆されている。曝露影響を推定する際には、化学物質の複合曝露影響について評価を行う必要があるが、先行研究において、VOCs と SVOCs の複合曝露影響を評価した研究は少ない。そこで本研究では、妊娠初期の母親が棲む住宅の室内空気中 VOCs およびハウスダスト中 SVOCs を測定し、複合曝露の人体への影響を統計的に推定する新たな手法として提案された Sparse Group Least Absolute Shrinkage and Selection Operator Weighted Quantile Sum regression (SG LASSO WQS)を用いて、妊娠中の室内化学物質複合曝露と子どもの出生時体格（体長、体重、頭囲）の関係を調査した。SG LASSO WQS の結果、体長および頭囲において、VOCs・SVOCs とともに関連が認められ、体重では VOCs のみ予測に寄与する因子として選択された。体長との正の関連において、VOCs では高級アルデヒドと Ethyl acetate、SVOCs では TPHP が比較的高い寄与を示した。負の関連では、VOCs は Decamethyl cyclopentasiloxane (D5) および炭化水素類、SVOCs では塩素化有機リン系難燃剤の寄与が高かった。体重では、正の関連においては高級アルデヒドの寄与、負の関連においては *n*-Hexane および Decane の寄与が高い割合を占めていた。頭囲において、正の関連では、Decanal、Ethyl acetate、Tris(methylphenyl) phosphate、負の関連では D5、Undecane、2-Ethyl-1-hexanol、Tris(2-butoxyethyl) phosphate の寄与が高かった。

Association between birth size and maternal exposure to indoor chemicals during early pregnancy

Kohki Takaguchi¹, Akifumi Eguchi¹, Takayuki Kawashima², Norimichi Suzuki¹
¹ Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University, ² Institute of Science Tokyo

Fetal growth retardation and overgrowth were associated with lifelong cardiovascular diseases, neurodevelopmental disorders, obesity, and metabolic abnormalities from adulthood onward. We spend most of their day indoors, resulting in continuous and long-term exposure to volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds (SVOCs). Previous studies have suggested that maternal exposure to VOCs and SVOCs during pregnancy affects fetal development. Few studies have reported association between birth size and combined exposure to VOCs and SVOCs. Therefore, this study measured VOCs in indoor air and SVOCs in house dust from residences of mothers in early pregnancy, and investigated the relationship between mixed indoor chemical exposures during pregnancy and children's birth size (body length, body weight, and head circumference) using Sparse Group Least Absolute Shrinkage and Selection Operator Weighted Quantile Sum regression (SG LASSO WQS). As a result of SG LASSO WQS, VOCs and SVOCs were associated with body length and head circumference, while only VOCs were selected as contributing factors for predicting birth weight. For positive associations with body length, higher aldehydes and ethyl acetate among VOCs, and TPHP among SVOCs showed relatively high contributions. For negative associations, decamethylcyclopentasiloxane (D5) and hydrocarbons among VOCs, and chlorinated organophosphate flame retardants among SVOCs exhibited high contributions. For birth weight, higher aldehydes contributed to positive associations, while *n*-hexane and decane accounted for large proportions in negative associations. For head circumference, positive associations showed high contributions from decanal, ethyl acetate, and tris(methylphenyl) phosphate, while negative associations showed high contributions from D5, undecane, 2-ethyl-1-hexanol, and tris(2-butoxyethyl) phosphate.

謝 辞

第 27 回研究発表会開催に際しましてご支援を賜りました。

ここに厚くお礼申し上げます。

株式会社あすか製薬メディカル

株式会社アビオス

エコチル調査高知ユニットセンター

エコチル調査宮城ユニットセンター

株式会社エービー・サイエックス

国立研究開発法人 国立環境研究所

SETAC Japan

エコチル調査千葉ユニットセンター

マキチエ(株)

助成金

山口内分泌疾患研究振興財団

21 世紀は“生命の世紀”←

誠実、適正、迅速をモットーに←

誠意をもった試薬の供給。←

各種研究用試薬、研究用機器、臨床検査薬及び器材や消耗品の供給を通して医学・化学・科学に携わる研究者の方々に貢献する企業として発展してきました。社会や経済など人を取りまく急速な生活環境の変化をとげつつあるなか私たちアビオスの使命は何か。常にこのテーマに立向かいこの二十一世紀においての重く大きな課題、地球環境やバイオテクノロジーなどに関わる研究者の方々へのサポートを通して社会と人間らしく向かい合い貢献していきたいと考えています。←

株式会社 アビオス←

本社・福岡営業所／〒813-6591 福岡市東区多の津一丁目2番1号 TEL: 092-622-3011 FAX: 092-622-3016←

北九州営業所／〒807-0821 北九州市八幡西区陣原三丁目4番8号 TEL: 093-631-1774 FAX: 093-631-1751←

佐賀営業所／〒840-0857 佐賀市鍋島町大字八戸3146 TEL: 0952-26-0367 FAX: 0952-26-0369←

URL <http://www.abioz.co.jp/>←



HUMAN BIO COMPANY

生命科学発展への貢献

ABIOZ

SCIEX ZenoTOF 8600 システム

類まれな発見には
—— 類まれな証拠が
必要です ——

ZenoTOF 8600 システムは、最高感度が実証されている Triple Quad 技術と、最も汎用性のある革新的な精密質量分析技術を組み合わせたシステムです。この新しいプラットフォームにより、多数の精密質量分析ワークフローにおいて、10 倍* 高い感度と、向上した性能を引き出す速度を達成できます。

技術データはこちらから
アクセスください。



* ZenoTOF7600 システムとの比較

これまでの SCIEX 装置と
比較して

10倍

向上した感度

SCIEX

The power of precision



The SCIEX clinical diagnostic portfolio is For In Vitro Diagnostic Use, Rx Only. Product(s) not available in all countries. For information on availability, please contact your local sales representative or refer to www.sciex.com/ diagnostics. All other products are For Research Use Only. Not for use in Diagnostic Procedures. Trademarks and/or registered trademarks mentioned herein, including associated logos, are the property of AB Sciex Pte. Ltd. or their respective owners in the United States and/or certain other countries (see www.sciex.com/trademarks). © 20XX DH Tech. Dev. Pte. Ltd. MKT-13-1503-A



わたしの補聴器

あなたの声を聞くための

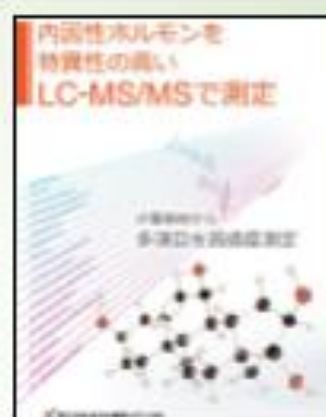
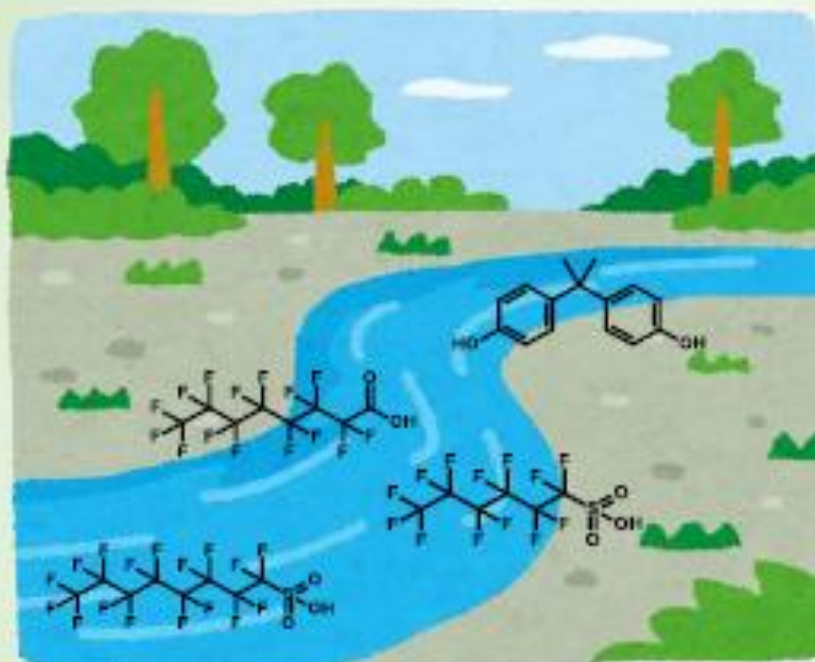
きこえは絆

大切な誰かの言葉や、好きな音楽に、ふと耳を澄ますようにごく自然に使って欲しいから。
あなたのきこえに寄り添って、あなたのためにカスタマイズされた最適な補聴器を届けます。
補聴器をもっと快適に、あなたらしく。マキチエは、補聴器であなたと繋がりたい。


マキチエ

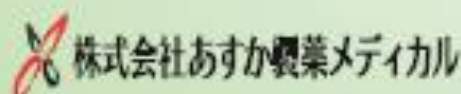
少量で高感度な環境ホルモンの LC-MS/MS分析ができます。

- ◆ PFAS3成分*の分析が少量 (血液0.01 mL、水10 mL)で可能！
- ◆ ビスフェノール類の高感度測定対応できます



- ◆ 少量のマトリックスで環境ホルモンの研究をしたい方
- ◆ PFASやビスフェノール類の測定で高バックグラウンドにお悩みの方
- ◆ 性ホルモンや甲状腺ホルモンの影響を確認したい方

是非、当社の検査法をご利用ください！



ホームページはこちら 問い合わせはこちら



お問い合わせ

受付時間：月～金曜日 9:00～17:35
土日・祝祭日・年末年始等を除く

電話：0466-32-7218

メール：kensa-med@ap-med.co.jp

ホームページ：https://www.ap-med.co.jp/