

## 追跡調査シート

重点研究プログラム名	環境リスク研究プログラム		
プログラム代表者名	白石 寛明	追跡調査シート 作成者名	白石 寛明
研究期間	平成 18 年度～22 年度	総予算 (実績額)	4,740,000 (千円)
研究者数	121 (人)		
重点研究プログラムの構成			
中核プロジェクト 1	化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価		
中核プロジェクト 2	感受性要因に注目した化学物質の健康影響評価		
中核プロジェクト 3	環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価		
中核プロジェクト 4	生物多様性と生態系機能の視点に基づく環境影響評価手法の開発		
関連研究プロジェクト 1	トキシコゲノミクスを利用した環境汚染物質の健康・生物影響評価法の開発に関する研究 (平成19年度終了)		
関連研究プロジェクト 2	エピジェネティクス作用を包括したトキシコゲノミクスによる環境化学物質の影響評価法開発のための研究 (平成22 年度終了)		
関連研究プロジェクト 3	侵入生物・遺伝子組換え生物による遺伝的多様性影響評価に関する研究 (平成19年度終了)		
その他の活動 1	化学物質リスク総合解析手法と基盤の開発		
その他の活動 2	化学物質環境調査による曝露評価の高度化に関する研究		
その他の活動 3	生態影響試験法の開発及び動向把握		
その他の活動 4	構造活性相関等による生態毒性予測手法の開発		
その他の活動 5	発がん性評価と予測のための手法の開発		
その他の活動 6	インフォマティクス手法を活用した化学物質の影響評価と類型化手法の開発		
その他の活動 7	化学物質の環境リスク評価のための基盤整備		
その他の活動 8	化学物質の定量的環境リスク評価と費用便益分析		
知的基盤の整備 1	化学物質データベースの構築と提供		
知的基盤の整備 2	生態系評価・管理のための流域詳細情報の整備		
知的基盤の整備 3	侵入生物データベースの管理		

### 1. 研究開始時の背景と 5 年間の研究概要

1996 年アメリカで出されたコルボーン博士らの「奪われし未来」が示した、化学物質の内分泌かく乱作用による人間や野生生物の異常についての問題提起は、大きな社会的な関心を集め、世界中でさまざまな調査研究が実施されていた。日本では SPEED'98 の成果が取りまとめられ、「現時点では内分泌かく乱作用の観点から、規制的にリスク管理を行うことが必要な化学物質として該当するものはないと考えられる。」とされ、化学物質のリスク評価においては、内分泌かく乱作用を単独で評価するのではなく、全化学物質を対象としたリスク評価が必要であり、また、リスク生態系への化学物質の影響は、継続的な野生生物の観察を前提として、生物個体(群)の変化をもとに生態系への影響を評価する必要があるとの基本的な考え方が提示され、ExTEND2005 へと継続し、小児の疫学調査による人の健康への影響についての検討が開始されようとしていた。

このような背景のもと、国立環境研究所では、第 1 期中期計画 (平成 13～17 年度) で実施された「内分泌かく乱化学物質及びダイオキシン類のリスク評価と管理プロジェクト」、「生物多様性の減少機構の解明と保全プロジェクト」、「化学物質環境リスクに関する調査・研究」などのプロジェクトの成果を踏まえ、新たに環境リスク研究プログラムとして、環境中の化学物質の人に対する健康リスクと環境中の生物に対する生態リスク、および侵入生物、遺伝子組換え生物に起因する生態リスクを的確に評価する手法の開発の目標とした。このため、リスク評価手法の改善に向けた研究に重点を置き、4 つの中核研究プロジェクト (化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価、感受性要因に注目した化学物質の健康影響評価、環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価、生物多様性と生態系機能の視点に基づく環境影響評価手法の開発) では、不確実性が大きい状況下でリスクを評価するために解決すべき課題に取り組み、曝露評価、健康リスク評価、生態リスク評価のそれぞれの分野で求められている新たな手法の確立を目指し研究開発を進めた。また、遺伝子組換え生物の影響やエピジェネティック作用に関する研究など高い専門性が必要な課題は、基盤研究領

域と連携して研究を進めた。さらに、近未来の環境施策上のニーズを視野に入れ、「環境政策における活用を視野に入れた基盤的な調査研究」として、化学物質の高感度・迅速分析法の開発、新たな生態毒性試験法の開発、発がんリスクを簡便に評価するための手法開発、バイオインフォマティクスの手法を活用した化学物質の類型化手法の検討、生態毒性に関する構造活性相関モデル作成など既存知見を活用した新たなリスク評価手法の開発を進めた。また、上記研究の成果を含めてリスク評価に必要なデータを「知的基盤の整備」としてデータベース化するとともに、「リスク評価の実践」として化学物質のリスク評価等を環境省受託による調査・研究を含めて実施することにより、リスク管理政策における環境リスク評価等の実践的な課題に対応するとともに、環境リスクに関する情報・知識の提供を行った。

## 2. 第2期の事後評価結果と対処方針（平成23年3月実施）

### [現状評価]

個別の研究課題については、行政ニーズに応えて的確に実施されている。また、20～21年度に研究計画の見直しを行い、適切に研究を進捗させたことから、開始当初と比較して4つの中核プロジェクトが環境リスクという傘の下でまとまりをもって遂行されたと評価されるが、その成果がわが国や世界的な化学物質管理にどのように貢献しているかをもう少し明確にして欲しかった。

### [今後への期待、要望]

プログラムの中のそれぞれの研究が、どのようなリスク管理課題の解決を目指しているのか、リスク評価のどのような場面でどのように役立つことを目指しているのかについて、より具体的で明確な目的意識を持って研究が行われる必要があるように感じる。

### [対処方針]

第2期中期計画期間の環境リスク研究プログラムでは、従来のリスク評価を精緻化し、さまざまな環境管理の目標に幅広く対応できる評価手法を提示することを目標として、評価対象を健康リスクと生態リスクに限定し、化学物質の空間、時間的な曝露分布の把握、高感受性、ぜい弱性要因の解明、および生物多様性、生態系機能といった諸事象の評価手法の提示に焦点を定めて中核プロジェクトを構成した。20～21年度に研究計画を見直し、環境リスク評価の精緻化を目指した。環境リスク研究プログラムは、化学物質のみを対象としたプログラムではなく、化学物質、ナノ粒子、侵入生物、低酸素等の二次的要因までの広範囲な課題に対してリスク評価手法の提示を目標とした。そのため、その成果がわが国や世界的な化学物質管理にどのように貢献しているかを十分に説明するに至らなかったが、例えば化学物質のプロジェクトで作成された日本全国の地域規模GISモデルは、化審法や水環境基準の予備検討などの政策課題や曝露評価の国際協調を通じた場面で活用されており、また生態影響のプロジェクトではカエルツボカビの起源がアジアにあることを示すなど、それぞれの中核プロジェクトの課題でリスク管理に貢献してきた。化学物質の各種データベース、モデルツールの公開、セミナーの開催による関係者への情報提供も化学物質管理に対して一定の貢献があったと考えている。

第3期中期計画期間においては、プログラムではナノマテリアル等の形状と物性の影響評価法、生態影響として種個体群の存続可能性とその評価法、化学物質の曝露予測の高度化によって、化学物質の環境リスク管理に対して新たなリスクの評価軸を提案することを目指したい。

## 3. 学術的貢献

### 中核プロジェクト1 化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価

曝露評価のためのGIS詳細動態モデルとして、POPsや水銀の地球スケールモデル、日本全土の河川・流域等の地理属性を反映する流域・地域スケールモデルの3階層GIS多媒体モデルを完成した。

- 1) GIS多媒体モデルの開発とこれを用いた化学物質の動態と曝露の時空間変動の解析の成果は、これまでにない時空間詳細度と規模における汚染物質動態の解析が可能であることを示した点において新たな学術的成果としての貢献となった。これらの成果に対して日本環境化学会より学術賞を受賞した。
- 2) 曝露の時空間分布や長距離輸送の知見は、現在実施中の新たなプロジェクト研究の基礎となる知見として活用されている。
- 3) GIS多媒体モデル研究において開発した地理情報、動態のモデル化に関する知見やプログラムは、現在実施中の放射性物質の動態解析研究においても、放射性物質の動態モデル開発のもっとも重要な基礎技術として活用されている。
- 4) バイオアッセイと網羅分析による多重曝露の把握手法の研究において達成した成果は、同様に現在実施中のプロジェクト研究のもう一つの基礎をなすと同時に、震災地域における健康影響研究を

実施するための基礎として学術的貢献をなしている。

- 5) 幼児（5-6歳児）の1日換気量を0.41 m<sup>3</sup>/kg/dayと推定したが、これは成人の1日換気量に比較して大きな値であった。

### 中核プロジェクト2 感受性要因に注目した化学物質の健康影響評価

トール様受容体の活性化経路や神経栄養因子の遺伝子が、免疫系と神経系に連携した過敏反応に関与することを初めて示した。また、発達段階での化学物質曝露を検討し、脳の性分化や骨形成に影響を及ぼす時期を特定した。

- 1) 病原体を感知する受容体‘トール様受容体’が低濃度（50ppm）トルエン曝露による免疫過敏成立を決める遺伝的要因であることを示した。また、抗原感作下でのトルエン曝露により脳・海馬領域でグルタミン酸受容体や神経栄養因子の遺伝子が活性化されることを明らかにし、過敏反応に免疫系と神経系が連携して関与することを初めて示した。
- 2) トルエン、ダイオキシン、ペルメトリン、ロテノンなど若齢期に影響を發揮すると考えられている種々の化学物質が発達段階に及ぼす影響を検討し、仔ラット脳の性分化過程・血管形成、骨成長、腎形成、多動性障害発生などに強い影響を及ぼす時期（Critical Window）を特定した。
- 3) アトピー性皮膚炎モデルを確立し、このモデル系を用いて若齢期の曝露によりいくつかの環境化学物質（フタル酸エステル、ビスフェノールA、ベンゾピレン等）がアレルギー反応を増悪することを見出した。
- 4) 男児生殖器疾患患者の化学物質の感受性を解析し、男児生殖器疾患の病態への環境化学物質の関与をゲノム疫学手法で明らかにした。
- 5) 新しい神経系発生毒性評価法を‘Neurospheres as a model for developmental neurotoxicity testing.( Methods Mol Biol. 2011;758:99-114.)’として体系化しつつある。更に、発表したトランスクリプトームを、The Comparative Toxicogenomics Database (CTD; <http://ctdbase.org/>)に登録し、さらに、英国ケンブリッジにある企業のソフト開発 (<http://www.camcellnet.com/>) に詳細な情報を提供した。

### 中核プロジェクト3 環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価

ディーゼル排気由来の環境ナノ粒子の慢性吸入曝露試験を通して、肺腫瘍発生率が上昇することなどを含め極めて貴重な長期毒性試験結果を示した。また、ナノマテリアルの中でも特に繊維状の形態を示す粒子状物質の細胞毒性試験方法を確立した。

- 1) ディーゼルエンジンから排出するナノ粒子の挙動と成分を明らかにし、実験動物にナノ粒子を曝露して肺の炎症、心血管系への影響、酸化ストレスを解明した。
- 2) カーボンナノチューブのマクロフェージへの細胞障害性を調べたほか、カーボンナノチューブの気管支上皮細胞内への取込みと細胞機能変化についても調べた。カーボンナノチューブは細胞膜と強く反応することにより、アスベストよりも高い細胞障害性を示すことが明らかになった。
- 3) 細胞を用いた実験と動物実験の結果より、アスベストの加熱温度と毒性との関係を調べ、熔融温度により毒性を大きく低下させること明らかにした。

### 中核プロジェクト4 生物多様性と生態系機能の視点に基づく環境影響評価手法の開発

野外調査に基づき生物多様性の減少や底棲魚介類の減耗要因を調査し、多数のため池を有するモデル流域において生物多様性統合指標を開発し、また、初期生活史における貧酸素との関係などを示した。

- 1) 東京湾における底棲魚介類群集の1977年～2009年の約30年間の経年変化を国際誌にて公表した。また、貧酸素水塊がシャコ等の底棲魚介類の生活史初期の生残や分布等を制限する増殖阻害因子である可能性を示すとともに、貧酸素曝露マーカーに関する成果も国際誌にて公表した。
- 2) 兵庫県ため池の調査に基づく生物多様性の統合指標は、環境研究総合推進費(S-9)に引き継ぎ、衛星画像等を活用した駆動因による広域の生物多様性評価研究へと発展させている。
- 3) 侵入種の生態リスクについては、両生類の新興感染症カエルツボカビの起源が日本にあるとする新仮説を発表した。また、生態リスクを検証した幾つかの外来生物については、現在、その防除対策について生物多様性重点研究プログラムで研究を継続している。
- 4) 環境かく乱要因の生態系機能への影響評価のため、環境変化による生物群集内の機能形質変化と生態系機能（栄養転換効率）との関係を数理モデルで明らかにした。解析手法を霞ヶ浦モニタリングデータ（動物プランクトン）に適用し、長期時系列データの形質ベース解析手法を開発した。

### 関連研究プロジェクト1 トキシコゲノミクスを利用した環境汚染物質の健康・生物影響評価法の開発に関する研究(平成19年度終了)

- 1) 本プロジェクトで検討したトキシコゲノミクスの手法を利用して、環境化学物質である無機ヒ素やダイオキシン類の新規な毒性・生体作用機序を明らかにし、国際誌6報に報告した。
- 2) このプロジェクトで作成したダイオキシン応答性遺伝子データベースを他のシステムと統合し、新たな健康影響予測システムが公開されようとしている。
- 3) 本プロジェクトにより得られたシロイヌナズナのアポトーシス診断遺伝子を利用して、野外で植物へのオゾンと温暖化による気温上昇の複合ストレスを高感度で検出できることが明らかになった。(環境省・地球環境研究総合推進費(平成20-22年度)「気温とオゾン濃度の上昇が水稻の生産性におよぼす複合影響と適応方策に関する研究」における研究)

### 関連研究プロジェクト2 エピジェネティクス作用を包括したトキシコゲノミクスによる環境化学物質の影響評価法開発のための研究(平成22年度終了)

- 1) 本プロジェクトで検討した手法を利用して、無機ヒ素や、酸化ストレスを誘導する食餌がいかなるエピジェネティック作用を示すかを明らかにし、国際誌5報に報告した。
- 2) 研究の過程で、重要なエピジェネティック指標であるメチル化 DNA 量の精密測定法を可能とする放射性標識標準物質を合成し、測定法を確立した。依頼に応じてこの標準物質を供与し、メチル化 DNA 量の精密測定法の普及に貢献している。
- 3) 本プロジェクトで検討したライブセルイメージングを活用して神経毒性評価の試験手法を確立した。同手法は、従来の細胞観察法に比べて時間・空間分解能が高く、毒性を高精度に検出することが可能であったことから、毒性評価の一次スクリーニング手法としての有効性が確認された。確立した手法を用いて無機ヒ素の影響を検討した結果、曝露により培養神経細胞の細胞死や神経突起の伸長抑制が誘導されることが明らかになった。関連の成果を国際誌3報に報告した。

### 関連研究プロジェクト3 侵入生物・遺伝子組換え生物による遺伝的多様性影響評価に関する研究(平成19年度終了)

- 1) 関東地方の国道51号線と関西地方の国道23号線沿いにおけるGMセイヨウアブラナの分布実態を明らかにした。また、GMセイヨウアブラナの分布拡大は、道路の形状や排水状況に大きく依存することを明らかにした。さらに、国道51号線ではGMセイヨウアブラナの生育個体数が急激に減少していることを明らかにした。

### その他の活動1 化学物質リスク総合解析手法と基盤の開発

中核プロジェクト1において開発したGCIEMSモデル、及びこれまでに開発したMuSEMのユーザーによる利用を支援するためのユーザーインターフェース、排出推定ツール、GIS可視化ツールなどを開発し、膨大なデータを利用するGISモデルの容易な計算実施と解析を可能とした。

### その他の活動2 化学物質環境調査による曝露評価の高度化に関する研究

河川水、大気等のバイオアッセイ手法のハイスループット化を行い、多地点モニタリングを可能にし、各種受容体結合活性を指標とした国内河川水の汚染実態を明らかにした。また、簡易な遺伝毒性試験により国内大気汚染実態を明らかにした。

### その他の活動3 生態影響試験法の開発及び動向把握

昆虫や甲殻類の幼若ホルモン様物質によって、ミジンコの仔虫の性比がオスに偏るといった現象の発見をもとにして、節足動物の内分泌かく乱化学物質検出のための新しい試験法をOECDに提案し、TG211annex7として採用された。また、ミジンコの幼若ホルモン受容体を昨年世界で初めてクローニングした。

### その他の活動4 構造活性相関等による生態毒性予測手法の開発

構造活性相関モデルに部分電荷に基づく説明変数を追加し、反応性の高い化学物質の毒性予測精度が向上した結果を学術論文に公表した。

### その他の活動5 発がん性評価と予測のための手法の開発

有害大気汚染物質(塩化ビニルモノマーと1,3-ブタジエン)について、長期発がん試験の知見を基にリスク評価を行ったところ、そのリスク評価値( $10^{-5}$ 発がんレベル)は、疫学から得られたリスク評

価値（大気指針値に相当）とよく一致し、動物実験を基にヒトの発がんリスクを評価することの妥当性を示すことが出来た。

化学物質の発がん性（TD50 値）と、化学物質が発がんの標的臓器で発揮する変異原性（In vivo mutagenesis）の相関性を解析し、In vivo mutagenesis から発がん性が予測できる可能性を示した。また、大気微粒子成分、およびモデル汚染物質としてのディーゼル排気なナノ粒子が生体内で示す変異原性を解析し、化学物質の複合曝露影響評価の基盤となる知見を得た。

#### その他の活動6 インフォマティクス手法を活用した化学物質の影響評価と類型化手法の開発

化学物質の毒性及び遺伝子発現データ等を蓄積し、これらのデータベースを活用してメチル水銀、ビスフェノールAなどの化学物質の発生毒性、神経毒性などの影響予測を提示し、学術論文に発表した。

#### その他の活動7 化学物質の環境リスク評価のための基盤整備

環境省が化学物質の管理施策にリスク評価を取り入れている農薬取締法、化審法、環境基準、国際貢献（OECD）など異なる分野の部署からの要請に応じてリスク評価を実施してきた。その過程で化学物質の有害性・曝露情報が蓄積され、さらに、各分野での管理に合わせた評価法が検討された。

#### その他の活動8 化学物質の定量的環境リスク評価と費用便益分析

環境かく乱要因の生態影響評価のために、生物群集の環境応答を予測する形質ベース群集動態モデルを作成し、Theor. Ecol., J.theor. Biol. などの国際誌に発表した。情報ギャップ理論（Information-gap decision-making theory）を化学物質生態リスクに適用する理論的枠組みを考案した。

#### 知的基盤の整備1 化学物質データベースの構築と提供

化学物質データベース「WebKis-Plus」システムを大幅に改修し、法規制等情報、リスク評価・有害性情報、曝露関連情報、生態影響試験情報を整備した。分析法データベース「EnvMethod」の情報を更新し、「WebKis-Plus」の曝露情報と連携させた。化学物質に関する総合情報データベースとして化学物質に関する調査研究に活用されている。

#### 知的基盤の整備2 生態系評価・管理のための流域詳細情報の整備

整備した兵庫県ため池の流域情報ならびに生物情報は、国立環境研究所のHPから公表し（[http://www.nies.go.jp/tameike\\_web/index.html](http://www.nies.go.jp/tameike_web/index.html)）、ため池に出現する生物とその環境（メタデータ集）とともに、広域の生物多様性評価をはじめとする淡水生態系の研究に活用されている。

#### 知的基盤の整備3 侵入生物データベースの管理

侵入生物の生態情報・分布情報・被害状況・防除事業データなどを検索・閲覧可能なシステムが構築され、侵入生物のデータマイニングによる特性解析を可能とした。

#### 4. 社会・環境政策などへの貢献・波及効果

（予想したアウトカムが得られなかった場合は、その要因として考えられる点等を記載）

#### 中核プロジェクト1 化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価

- 1) 本プロジェクトで確立されたGIS多媒体モデルによる曝露の時空間変動の知見や技術は、化審法のリスク評価の実施や水環境基準の検討などの政策課題に活用された。化審法のリスク評価では実際に活用されることになると考えている。
- 2) 地球規模動態のモデル解析は水銀条約交渉に係る国際共同研究などの活動の中で活用され、水銀条約の構築の中で科学的基礎を強化することに貢献している。
- 3) 幼児の換気量の値が、平成23・24年度環境年表に収載された。

#### 中核プロジェクト2 感受性要因に注目した化学物質の健康影響評価

- 1) 「小児の環境保健に関する懇談会報告書」（平成18年8月）を事務局として取りまとめ、「子供の健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」実施の基盤を構築した。
- 2) トルエンの神経系・免疫系に及ぼす有害性に関する知見は、この物質の指針値の設定に向けた検討への活用が期待できる。
- 3) ペルメトリンの胎仔脳血管への影響の知見は、ピレスロイド系農薬の安全性評価への活用が期待される。新たな影響評価の検出法のモデル開発につながった。

- 4) Neurosphere について、毒性評価法を開発する HTStec 社に助言した (<http://www.surveymonkey.com/s/3ZX8KK6>)。

#### 中核プロジェクト3 環境中におけるナノ粒子等の体内動態と健康影響評価

- 1) ディーゼル排気由来の環境ナノ粒子の慢性吸入曝露試験結果は、平成 21 年度に公示された PM2.5 の大気環境基準の設定のためのデータを提供した。また、国際標準化機構におけるナノマテリアルの安全性評価に関するドキュメントを一部執筆した。

#### 中核プロジェクト4 生物多様性と生態系機能の視点に基づく環境影響評価手法の開発

- 1) 内湾底層の溶存酸素量に関する環境基準値が平成 25 年度中を目途に新たに設定される見通しとなり、東京湾における調査研究によって得られた知見が基準値導出に向けて活用された。
- 2) ため池で開発した生物多様性統合評価手法は、今後、広域での評価手法の検討を経て、生物多様性条約にある淡水生態系の生物多様性総合評価に貢献できる。
- 3) セイヨウオオマルハナバチの特定外来生物指定にあたり科学的根拠を提供するとともに、逃亡防止技術を開発して農業利用における管理システムを構築した。アルゼンチンアリの緊急防除の重要性を示して、環境省防除事業に結びつけた。
- 4) 生物多様性条約第 10 回締約国会議 COP10 において、政策者向けのシンポジウム「食べて考えよう！外来種問題」と一般向けの公開シンポジウム「見て、聞いて、考えよう！外来種問題」を開催した。

#### 関連研究プロジェクト1 トキシコゲノミクスを利用した環境汚染物質の健康・生物影響評価法の開発に関する研究（平成 19 年度終了）

- 1) 本プロジェクトにより得られたシロイヌナズナのストレス診断遺伝子そのものではないが、同じ考え方でイネのオゾン感受性を調べるマーカー遺伝子を単離し、実際の栽培現場で使用する試みが始まった。

#### 関連研究プロジェクト2 エピジェネティクス作用を包括したトキシコゲノミクスによる環境化学物質の影響評価法開発のための研究

- 1) 環境化学物質等のエピジェネティック作用に関する理解を進めるために、講演会やシンポジウムを開催し（第 25 回環境ホルモン学会講演会等）、また、本プロジェクトの研究成果を大学の講義、セミナー、公開講座等（筑波大学、自治医科大学、上智大学、東京大学、静岡県立大学、熊本大学、早稲田大学、埼玉大学）で紹介し、環境問題に対する理解を深めるための活動をしている。

#### 関連研究プロジェクト3 侵入生物・遺伝子組換え生物による遺伝的多様性影響評価に関する研究（平成 19 年度終了）

- 1) 本研究における成果は、遺伝子組換え生物等の生物多様性影響評価検討会の基礎資料として利用されている。また、2010 年に開催されたカルタヘナ議定書締約国会議（MOP5）において、締約国における遺伝子組換え植物の分布状況を報告する義務が課せられ、本研究は国内で実施されている数少ない GM モニタリングの実施例となっている。

#### その他の活動1 化学物質リスク総合解析手法と基盤の開発

MuSEM、GCIEMS モデル、GCIEMS モデルユーザーインターフェース、排出推定ツール、GIS 可視化ツールなどをホームページ上で公開し、マニュアル等の整備を行った。これにより、行政あるいは関連専門家等による研究成果の活用貢献した。

#### その他の活動2 化学物質環境調査による曝露評価の高度化に関する研究

本課題ではハイスループットバイオアッセイと GCMS 一斉分析データベースの併用による環境媒体中化学物質のモニタリング手法を提案した。提案した手法は共同研究者によりオーストラリアの排水や河川水のモニタリングに適用され、国際的な広がりを見せつつある。

#### その他の活動3 生態影響試験法の開発及び動向把握

日本産メダカを用いた魚類試験法を OECD と協力して開発し、TG229（魚類短期繁殖阻害試験）、TG230（魚類ビテロジェニンアッセイ）、TG234（魚類性発達毒性試験）などが新たに作成された。さらにそれら魚類試験法を総括した魚類試験フレームワークに関するガイダンス作成にも参画した。こ

のガイダンスは、国内で魚類毒性試験結果を利用している数々の環境施策に反映される。また、化学物質管理のための既存の OECD 試験ガイドラインである TG211(オオミジンコ繁殖試験) および TG210 (魚類初期生活段階試験) に関して、最新の科学的検討を加えて改訂提案を行なった。現在研究が遅れている内分泌かく乱化学物質の影響について、新たな評価及び対応策に大きく資することができた。生態毒性試験の実施等を通して、ノニルフェノールの環境基準設定に貢献した。

生物応答を用いた全排水毒性試験 (WET) 法の検討を行った。事業所排水の新たな管理手法である全排水毒性試験法が行政施策として導入が検討されることになった。

#### その他の活動 4 構造活性相関等による生態毒性予測手法の開発

研究成果を生態毒性予測システム KATE へ反映し、化審法で活用可能な予測手法を提案した。さらに、「生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナー」の実施等により関係機関・企業に生態毒性予測の取組みを紹介した。

#### その他の活動 5 発がん性評価と予測のための手法の開発

1,2-ジクロロエタンの大気指針値設定に必要な知見 (ユニットリスクと  $10^{-5}$ 発がんリスクレベル) を提供した。また、動物実験の知見を基にした有害大気汚染物質の大気環境基準・指針値設定の考え方と手順を示した「有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関するガイドライン」(素案) を取りまとめた。本年度中央環境審議会の審議を受けることとなっている。

#### その他の活動 6 インフォマティックス手法を活用した化学物質の影響評価と類型化手法の開発

化学物質の毒性及び遺伝子発現データ等を蓄積し、in vitro バイオアッセイとインフォマティックス手法を組み合わせた健康影響の予測システム「HEALS」として公開した。

#### その他の活動 7 化学物質の環境リスク評価のための基盤整備

環境省の初期リスク評価事業で「化学物質の環境リスク評価」を第 10 巻まで (合計 294 項目)、その刊行に協力してきている。この評価書は工業会や行政が直接引用するほか、化学物質の環境リスク評価の実例として、その後のリスク評価手法の発展に貢献した。

#### その他の活動 8 化学物質の定量的環境リスク評価と費用便益分析

化学物質管理を生態系機能への影響の視点から評価する枠組みを提案することによって、化学物質の環境リスク管理と生物多様性保全との関係性を明確にした。生物多様性の経済価値と、化学物質管理コストを組み入れた最適化手法を導入することで、化学物質管理論における社会経済分析の一手法を提供した。

#### 知的基盤の整備 1 化学物質データベースの構築と提供

化学物質データベース「Webkis-plus」および分析法データベース「EnvMethod」の 2011 年度アクセス数はそれぞれ 168 万および 196 万であり、広く社会に利用されている。

#### 知的基盤の整備 2 生態系評価・管理のための流域詳細情報の整備

整備した兵庫県ため池の流域情報ならびに生物情報は、国立環境研究所の HP「ため池の生物多様性を評価する」から公表され ([http://www.nies.go.jp/tameike\\_web/index.html](http://www.nies.go.jp/tameike_web/index.html))、兵庫県のため池管理等に活用されつつある。

#### 知的基盤の整備 3 侵入生物データベースの管理

外来生物の総合的情報提供サイトとして、国内外で広く活用され、1 日あたり 150 件以上、年間 33,000 件以上のアクセスを受けている。環境省外来生物法の「ブラックリスト」の公認閲覧ページとしての機能も拡充中である。

### 5. 研究成果の発表状況等

論文数 <sup>注)</sup>	査読あり (欧文) 146 報 (和文) 22 報 (その他) 7 報 (著書) 英文 3 篇、和文 1 篇
特許数	(国内) 1 件 (国外) 0 件 「胎生プログラミングに対する影響を評価するための方法」2008, 特願 2009-81497 (識別番号 100078662)

シンポジウム開催	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) DIOXIN 2007 (27<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants), Session organizer, The AhR receptor and Ah receptor mechanisms of action, Organizer, 2007年9月4日東京</li> <li>2) Society of Toxicology: 2009 annual meeting, Symposium organizer: Transcriptional changes in Immunotoxicology: Transcription factors, signal transduction, and epigenetics. 2009年3月 Baltimore</li> <li>3) 環境リスク評価ワークショップ「有害大気汚染物質の環境基準・指針値設定ガイドライン策定に向けて」(2010.3.31, 東京)</li> <li>4) 第51回大気環境学会年会特別集会「有害大気汚染物質の環境基準・指針値設定ガイドライン策定に向けて」(2010.9.9, 豊中)</li> <li>5) 日本環境変異原学会第39回大会ワークショップ「遺伝毒性発がん物質のリスクアセスメントと閾値」(2010.11.17, つくば)</li> <li>6) 環境リスク評価ワークショップ「有害大気汚染物質の健康リスク評価手法等に関するガイドライン策定に向けて」(2011.2.18, 東京)</li> <li>7) 環境エピゲノミクス研究会第4回定例会 世話人(開催責任者) 2010年11月15日つくば</li> <li>8) 第25回環境ホルモン学会講演会「エピジェネティクスから探る発生から疾患までの制御」オーガナイザー 2011年6月16日</li> <li>9) 日本動物学会第82回大会(旭川) 公募シンポジウムオーガナイザー「脊椎動物の行動を制御する神経とホルモンのはたらき」平成23年9月</li> <li>10) 第38回日本神経内分泌学会学術集会(東京) 若手シンポジウムオーガナイザー「“かたち”と“もの”からアプローチする神経内分泌研究」平成23年11月</li> <li>11) 化学物質の安全管理に関するシンポジウム 「新しい化学物質等のリスク問題へのアプローチ」(2012.2.17 東京)</li> </ol>
招待講演等	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Aoki Y. Evaluation of in vivo mutagenicity of environmental chemicals using transgenic model animal. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. (2006.7.6, Prague)</li> <li>2) Aoki Y. Assessment of in vivo mutagenesis induced by environmental chemicals using transgenic animals for detecting mutagens. 2nd International Conference of Environmental Health Sciences (2009.10.30, Seoul)</li> <li>3) Aoki Y. In vivo bioassays for assessing the total environmental risk. Environmental Health 2011. (2011.2.9, Salvador Brazil)</li> <li>4) Aoki Y. Health risk assessment of air pollutants: Air pollutant genotoxicity and its enhancement on suppression of phase II drug-metabolizing enzymes. 2nd International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds (2011.11.23, 東京)</li> <li>5) Fujitani Y., Sakamoto T., Misawa K. (2012) Internal mixture of diesel nanoparticles from FIB-SIMS microscopy. International symposium on aerosol studies explored by electron microscopy, Program of International symposium on aerosol studies explored by electron microscopy</li> <li>6) Horiguchi, T., Ohta, Y., Urushitani, H., Iguchi, T., Nishikawa, J., Shiraishi, F., Shimizu, M., Morita, M., Shiraishi, H.: Analysis of the retinoid X receptor(RXR)-mediated mechanism of imposex induced by organotins in gastropods, Physical and Chemical Impacts on Marine Organisms -For Conservation of Biodiversity and Sustainability-, Nagoya (Japan), pp.10-11, October 2010.</li> <li>7) Kodama, K., Rahman, Md. S., Horiguchi, T., Thomas, P.: Use of hypoxia inducible factor as a biomarker of exposure to hypoxia for megabenthos in Tokyo Bay, Japan, Physical and Chemical Impacts on Marine Organisms -For Conservation of Biodiversity and Sustainability-, Nagoya (Japan), p.12, October 2010.</li> <li>8) Nohara K., Fujimaki H. : Dioxin and allergy. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会, 横浜, 平成19年11月 ; (アレルギー 56, 973)</li> <li>9) Shiraishi H.: Distribution and fate of Persistent Organic Pollutants(POPs) in Japan , Korea Soc.Enviro.n.Anal. (2008, Korea)</li> <li>10) Shiraishi H.: Characteristics and fate of PFOS and PFOA in Japan. 3rd</li> </ol>

Int.Workshop Perfluorinated Compd.Envirion.-Distribution and Fate- (2008, Korea)

- 11) Tsukahara S.: Formation and function of tissue structure in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in rats. First Asia-Pacific Conference on Integrative Behavioral Science, Xi'an, China, 2011.
- 12) 青木康展：毒性研究のリスク評価への貢献. 連携研究会企画シンポジウム「毒性学の知見は社会に役立つのかー包括的トキシコロジーの展望ー」第 77 回日本衛生学会総会 (2007.3.26, 大阪)
- 13) 青木康展：環境リスク評価へのバイオテクノロジーの貢献. 第 36 回北陸大学術フロンティア特別講演会. (2008.11.14, 金沢)
- 14) 青木康展：有害大気汚染物質に関わる大気環境基準 (指針値) 設定におけるリスク評価. 日本リスク研究学会第 22 回年次大会企画セッション「化学物質管理制度におけるリスク評価手法の全貌」(2009.11.29, 東京)
- 15) 青木康展：化学物質の健康リスク評価に必要な基盤研究. 第 81 回日本衛生学会学術総会 (2011.3.26, 東京)
- 16) 白石寛明：生態毒性簡易推計手法開発調査 生態毒性予測システム(KATE)について. 総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用に対する各省の取り組み(2008, 東京)
- 17) 白石寛明：化学物質の環境リスク管理の新たな課題と研究展開. 化学物質の安全管理に関するシンポジウム(2012, 東京)
- 18) 白石寛明：難分解性有機フッ素化合物のリスク管理における課題, いわて国際環境シンポジウム (2012, 岩手)
- 19) 鑓迫典久：WET システムの活用動向および我が国における導入可能性. (社)日本産業機械工業会 (2011 年 5 月 23 日)
- 20) 鑓迫典久：日本水環境学会東北支部講演会 (2011 年 5 月 30 日)
- 21) 鑓迫典久：第 54 回日本環境化学会講演会 (2011 年 6 月 8 日)
- 22) 鑓迫典久：第 35 回環境・公害研究合同発表会特別講演 (2011 年 6 月 17 日)
- 23) 鑓迫典久：第 84 回 CSTC フォーラム (第 100 回東海技術サロン) (2011 年 9 月 27 日)
- 24) 田中嘉成「生態リスクと生態系の影響評価」IMPACT シンポジウム 日本船舶海洋工業会. 東京大学 (2007 年 3 月 20 日)
- 25) 田中嘉成「生態系影響評価と持続可能な社会」東京大学 TIGC 環境危機管理研究分野研究会 (2008 年 4 月 21 日)
- 26) 田中嘉成「生物群集における機能形質の動態と生態系機能」京都大学生態学研究センター 特別セミナー (2008 年 9 月 22 日)
- 27) 田中嘉成「環境化学物質のリスク評価」統計数理研究所 定量的リスク科学の確立ワークショップ (2008 年 11 月 15 日)
- 28) 田中嘉成「生態学的な視点に基づく生態リスク評価」日本水産学会水産環境保全委員会企画シンポジウム「水産環境における化学物質汚染の現状・評価・対策」日本大学生物資源科学部 (2010 年 3 月 30 日)
- 29) 塚原伸治：脳の性分化機構：雌雄で異なる脳の構造と機能について. 米沢バイオ公開セミナー・シンポジウム (最先端バイオ研究シンポジウム)、米沢、2011 年.
- 30) 塚原伸治：脳構造の性差形成とエストロゲンの働き. 第 17 回「性と生殖」公開シンポジウム (エストロゲンと本能行動)、東京、2011 年.
- 31) 中島大介, 鈴木滋, 大金仁一, 寺崎正紀, 白石不二雄：LC-TOFMS を利用した工場排水中エストロゲン受容体結合活性物質の構造推定 (依頼講演)、第 22 回クロマトグラフィー科学会議 仙台 2011 年 10 月 22 日、Chromatography, 32(supp. 2), 53-54
- 32) 野原恵子, 鈴木武博：ダイオキシン類の免疫毒性 日本薬学会第 128 年会, 横浜, 平成 20 年 3 月; (同要旨集 114)
- 33) 野原恵子：ヒ素の毒性のゲノミクス・エピゲノミクス 第 79 回 日本衛生学会学術総会、東京、平成 21 年 3 月 (同要旨集 205)
- 34) 野原恵子：ヒ素の胎児期曝露によるジェネティクス/エピジェネティクス変化 第 19 回日本臨床環境医学会学術集会、東京、平成 22 年 7 月 (同要旨集 22)

	<p>35) 野原恵子:環境化学物質のエピゲノミクス 環境エピゲノミクス研究会第3回定例会、東京、平成22年7月 (同要旨集 p7-8)</p> <p>36) 野原恵子, 立石幸代, 鈴木武博, 内匠正太, 前川文彦: 環境化学物質の生体影響とエピジェネティクス 環境ホルモン学会第13回研究発表会、東京、平成22年12月 (同要旨集 p27)</p> <p>37) 野原恵子, 前川文彦: 生活環境中の化学物質のエピジェネティック作用と後発的健康影響 金沢大学政策課題対応推進シンポジウム、金沢、平成23年2月 (要旨集なし)</p> <p>38) 野原恵子: 無機ヒ素による発癌への変異とエピ変異の関与 第7回環境エピゲノミクス研究定例会、東京、平成24年5月</p> <p>39) 前川文彦: 胎児期・新生児期の環境と健康 ~実験動物を用いた化学物質影響評価~ 第18回 NPO 法人東京血管疾患研究所セミナー 東京、平成23年6月</p> <p>40) 松本理: 健康リスク評価における低濃度外挿と不確実性. 統計数理研究所 (ISM) シンポジウム「環境リスク評価研究における統計科学の貢献」(2008.1.21, 東京)</p> <p>41) 松本理: 有害大気汚染物質の健康リスク評価と指針値の設定. フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー「化学物質の健康リスク評価の最前線」(2009.11.5, 宜野湾)</p> <p>42) 松本理: 一般環境におけるリスク評価. 作業環境測定協会オキュペイショナルハイジニスト養成講座 (2011.2.15, 東京)</p>
受賞	<p>1) Aoki Y. Toxicology and Applied Pharmacology Top Reviewer in 2009</p> <p>2) 河原純子, 田中千晶, 田中成穂, 青木康展, 米元純三: 平成22年度室内環境学会学術大会 大会長奨励賞「室内環境における幼児の1日肺換気量」</p> <p>3) 河原純子, 田中千晶, 田中茂穂 (2010) 三次元加速度計を用いた幼児の肺換気量の推定. 大気環境学会誌, 45 (5), 235-245 &lt;社団法人大気環境学会 平成23年度論文賞学術部門受賞&gt;</p> <p>4) 児玉圭太: 水産海洋学会奨励賞 (水産海洋学会) 2012年3月30日</p> <p>5) 鈴木規之: 第20回環境化学学術賞「環境汚染物質のリスク管理のためのGIS統合情報モデルの研究」2011年7月17日</p>
主な報道	<p>1) 環境省一國環研、生態毒性試験法セミナーを開催 化学工業日報 2006年11月21日</p> <p>2) 海外産クワガタムシ 人気の陰に在来種脅かす「交雑」 産経新聞大阪朝刊 2007年10月8日</p> <p>3) 生態毒性予測システム「KATE (ケイト)」の公開について 記者発表 2008年1月31日</p> <p>4) 化学物質 胎児への影響 ES細胞使い評価 朝日新聞 2008年10月6日夕刊記事</p> <p>5) 化学物質の胎児への影響 ES細胞で解明へ 読売新聞 同日</p> <p>6) 生態毒性予測システム「KATE (ケイト)」のスタンドアロン版の公開及びインターネット版の更新について記者発表 2009年3月9日</p> <p>7) 増える侵入外来種 多様性保全 人の活動が鍵 東京新聞 2009年6月9日</p> <p>8) 「WET」という新たな排水管理手法 国立環境研究所主任研究員鎌迫典久氏に聞く 環境新聞 2009年11月4日</p> <p>9) フォーラム: ため池を考える 13日、兵庫大で開催 毎日新聞地方版 2010年2月3日</p> <p>10) 科学のまちから: 国立環境研究所 クワガタの進化を調査 毎日新聞地方版 2010年6月1日</p> <p>11) 日水コン、WETシステム研 2月24日に講演会 生物を用いた排水管理テーマ 日刊建設工業新聞 2012年1月24日</p> <p>12) 化学物質の胎児への影響度をES細胞で評価する手法開発 日刊工業新聞 2012年5月8日記事 国立環境研など</p> <p>13) 殺虫剤、虫除け どう活用 日本経済新聞日曜版 2012年6月23日 コメント記事</p>

注) プログラム終了後から、本調査シート作成時点までに公表された査読あり論文数を記載し、参考資料として主要な論文リストを添付。第2期中期計画期間中の論文に関しては、別添報告書 (SRシリーズ, 外部研究評価委員会事前配布資料等) を参照。

## 主要な論文リスト

### 1. 欧文 (アルファベット順)

- 1) Akanuma H., Qin X.Y., Nagano R., Win-Shwe T.T., Imanishi S., Zaha H., Yoshinaga J., Fukuda T., Ohsako S., Sone H. (2012) Identification of Stage-Specific Gene Expression Signatures in Response to Retinoic Acid during the Neural Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells. *Front Genet.* 3, 141.
- 2) Akasaka M., Takamura N. (2012) Hydrologic connection between ponds positively affects macrophyte alpha and gamma diversity but negatively affects beta diversity. *Ecology* 93, 967-973.
- 3) Akasaka M., Takamura N. (2011) The relative importance of dispersal and the local environment for species richness in two aquatic plant growth forms. *Oikos* 120, 38-46.
- 4) Allinson M., Shiraishi F., Kamata R., Kageyama S., Nakajima D., Goto S., Allinson G. (2011) A Pilot Study of the Water Quality of the Yarra River, Victoria, Australia, Using In Vitro Techniques. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* 87, 591-596.
- 5) Aono M., Wakiyama S., Nagatsu M., Kaneko Y., Nishizawa T., Nakajima N., Tamaoki M., Kubo A., Saji H. (2011) Seeds of a possible natural hybrid between herbicide-resistant *Brassica napus* and *Brassica rapa* detected on a riverbank in Japan. *GM Crops* 2:3, 1-10.
- 6) Fujitani Y., Kumar P., Tamura K., Fushimi A., Hasegawa S., Takahashi K., Tanabe K., Kobayashi S., Hirano S. (2012) Seasonal differences of the atmospheric particle size distribution in a metropolitan area in Japan. *Sci. Total Environ.* Accepted.
- 7) Fujitani Y., Saitoh K., Fushimi A., Takahashi K., Hasegawa S., Tanabe K., Kobayashi S., Furuyama A., Hirano S., Takami A. (2012) Effect of isothermal dilution on emission factors of organic carbon and n-alkanes in the particle and gas phases of diesel exhaust. *Atmosph. Environ.* 59, 389-397.
- 8) Furuhashi A., Aoki Y., Shiraishi H. (2012) Consideration of reactivity to acute fish toxicity of alpha,beta-unsaturated carbonyl ketones and aldehydes. *SAR QSAR Environ. Res.* 23, 169-184.
- 9) Furuhashi A., Hasunuma K., Aoki Y., Yoshioka Y., Shiraishi H. (2011) Application of chemical reaction mechanistic domains to an ecotoxicity QSAR model, the KASHINHOU Tool for Ecotoxicity (KATE). *SAR QSAR Environ. Res.* 22, 505-523.
- 1 0) Hirano S., Fujitani Y., Furuyama A., Kanno S. (2012) Macrophage Receptor with Collagenous Structure (MARCO) is a Dynamic Adhesive Molecule that Enhances Uptake of Carbon Nanotubes by CHO-K1 Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 259, 96-103.
- 1 1) Imanishi S., Okura M., Zaha H., Yamamoto T., Akanuma H., Nagano R., Shiraishi H., Fujimaki H., Sone H. (2011) Prenatal Exposure to Permethrin Influences Vascular Development of Fetal Brain and Adult Behavior in Mice Offspring. *Environ. Tox.* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20758/abstract>) in press.
- 1 2) Ishido M., Masuo Y., Terasaki M., Morita M. (2011) Rat hyperactivity by bisphenol A, but not by its derivatives, 3-hydroxybisphenol A or bisphenol A 3,4-quinone. *Toxicol. Lett.* 206, 300-305.
- 1 3) Ito T., Inoue K., Nishimura N., Takano H. (2012) Phthalate esters modulate the differentiation and maturation of mouse peripheral blood mononuclear cell-derived dendritic cells. *J. Appl. Toxicol.* 32, 142-8.
- 1 4) Kadoya T., Akasaka M., Aoki T., Takamura N. (2011) A proposal of framework to obtain an integrated biodiversity indicator for agricultural ponds incorporating the simultaneous effects of multiple pressures. *Ecol. Indicat.* 11, 1396-1402.
- 1 5) Kamata R., Shiraishi F., Nakajima D., Kageyama S. (2011) Estrogenic effects of leachates from industrial waste landfills measured by a recombinant yeast assay and transcriptional analysis in Japanese medaka. *Aquat. Toxicol.* 101, 430-437.
- 1 6) Kato Y., Nakashima S., Maekawa F., Tsukahara S. (2012) Involvement of postnatal apoptosis on sex difference in number of cells generated during late fetal period in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in rats. *Neurosci. Lett.* 516, 290-295.
- 1 7) Kawai T., Suzuki N., Handoh I.C. (2012) Inter-Congener Variability in the Global Dynamics of Polychlorinated Biphenyls: A Message from Finely-Advanced Transboundary Environmental Model (FATE). In: Masahumi Kawaguchi, Kentaro Misaki, Hiroyuki Sato, Taichi Yokokawa, Takaaki Itai, Tue M Nguyen, Jun Ono and

Shinsuke Tanabe ed., Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry vol.6  
Advanced Environmental Studies by Young Scientists, Terrapub, 303-309.

- 1 8) Kawahara J., Tanaka S., Tanaka C., Aoki Y., Yonemoto J. (2011) Estimation of the respiratory ventilation rate of preschool children in daily life using accelerometers. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 61, 46-54.
- 1 9) Kawahara J., Tanaka S., Tanaka C., Aoki Y., Yonemoto J. (2011) Estimation of daily inhalation rate in preschool children using a tri-axial accelerometer: a pilot study. *Sci. Total Environ.* 409, 3073-3077.
- 2 0) Kodama K., Lee J.H., Oyama M., Shiraishi H., Horiguchi T. (2012) Disturbance of benthic macrofauna in relation to hypoxia and organic enrichment in a eutrophic coastal bay. *Mar. Environ. Res.* 76, 80-89.
- 2 1) Lange A., Katsu Y., Miyagawa S., Ogino Y., Urushitani H., Kobayashi T., Hirai T., Shears J.A., Oka T., Tatarazako N. et al. (2011) Comparative responsiveness to natural and synthetic estrogens of fish species commonly used in the laboratory and field monitoring. *Aquat. Toxicol.* 109.
- 2 2) Maekawa F., Shimba S., Takumi S., Sano T., Suzuki T., Bao J., Ohwada M., Ehara T., Ogawa Y., Nohara K. (in press) Diurnal expression of Dnmt3b mRNA in mouse liver is regulated by feeding and hepatic clockwork. *Epigenetics*.
- 2 3) Manabe M., Tatarazako N., Kinoshita M. (2011) Uptake, excretion and toxicity of nano-sized latex particles on medaka (*Oryzias latipes*) embryos and larvae. *Aquat. Toxicol.* 105, 576-581.
- 2 4) Mano H., Tanaka Y. (2012) Size specificity of predation by Japanese medaka *Oryzias latipes* on *Daphnia pulex*. *J. Freshwater Ecol.* 1-5, iFirst.
- 2 5) Masuo Y., Ishido M. (2011) Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible roles in the etiology of developmental and neurodegenerative disorders. *J Toxicol. Environ. Health* 14, 346-369.
- 2 6) Nagano R., Akanuma H., Qin X.Y., Imanishi S., Toyoshiba H., Yoshinaga J., Ohsako S., Sone H. (2011) Multi-Parametric Profiling Network Based on Gene Expression and Phenotype Data: A Novel Approach to Developmental Neurotoxicity Testing. *Int. J. Mol. Sci.* 2;13, 187-207.
- 2 7) Nakahama T., Kimura A., Nguyen N.T., Chinen I., Hanieh H., Nohara K., Fujii-Kuriyama Y., Kishimoto T. (2011) Aryl hydrocarbon receptor deficiency in T cells suppresses the development of collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 14222-14227.
- 2 8) Nishizawa T., Tamaoki M., Kaneko Y., Aono M., Kubo A., Saji H., Nakajima N. (2012) High-throughput capture of nucleotide sequence polymorphisms in three *Brassica* species using DNA microarray. *Am. J. Botany* e94-e96.
- 2 9) Nohara K., Baba T., Murai H., Kobayashi Y., Suzuki T., Tateishi Y., Matsumoto M., Nishimura N., Sano T. (2011) Global DNA methylation in the mouse liver is affected by methy deficiency and arsenic in a sex-dependent manner. *Arch. Toxicol.* 85, 653-661.
- 3 0) Nohara K., Tateishi Y., Suzuki T., Okamura K., Murai H., Takumi S., Maekawa F., Nishimura N., Kobori M., Ito T. (in press) Late-onset increases in oxidative stress and other tumorigenic activities and tumors with a Ha-*ras* mutation in the liver of adult male C3H mice gestationally exposed to arsenic. *Toxicol. Sci.*
- 3 1) Ohta Y., Suzuki N., Kobayashi Y., Hirano S. (2011) Rapid speciation and quantification of selenium compounds by HPLC-ICP MS using multiple standards labelled with different isotopes. *Isotopes Environ. Health Studies.* 43, 330-340.
- 3 2) Qin X.Y., Fukuda T., Yang L., Zaha H., Akanuma H., Zeng Q., Yoshinaga J., Sone H. (2012) Effects of bisphenol A exposure on the proliferation and senescence of normal human mammary epithelial cells. *Cancer Biol. Ther.* 13, 296-306.
- 3 3) Qin X.Y., Kojima Y., Mizuno K., Ueoka K., Massart F., Spinelli C., Zaha H., Okura M., Yoshinaga J., Yonemoto J., Kohri K., Hayashi Y., Ogata T., Sone H. (2012) Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias. *J. Hum. Genet.* 57, 434-41.
- 3 4) Qin X.Y., Wei F.F., Yoshinaga J., Yonemoto J., Tanokuru M., Sone H. (2011) siRNA-mediated knockdown of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 affects hypoxia-inducible factor-1 regulatory signaling and metabolism in human breast cancer cells. *FEBS Lett.* 585, 3310-3315.

- 3 5) Qin X.Y., Zaha H., Nagano R., Yoshinaga J., Yonemoto J., Sone H. (2011) Xenoestrogens down-regulate aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 mRNA expression in human breast cancer cells via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism. *Toxicol. Lett.* 206, 152-157.
- 3 6) Silbergeld E.K., Contreras E.Q., Hartung T., Hirsch C., Hogberg H., Jachak A.C., Jordan W., Landsiedel R., Morris J., Tatarazako N. (2011) Nanotoxicology: "The end of the beginning" -Signs on the roadmap to a strategy for assuring the safe application and use of nanomaterials-t4 workshop report. *ALTEX* 28, 236-241.
- 3 7) Suzuki J., Ishido M. (2011) Transcriptome of tributyltin-induced apoptosis of the cultured rat mesencephalic neural stem cells. *Toxicology* 287, 61-68.
- 3 8) Suzuki T., Nohara K. (in press) Long-term arsenic exposure induces histone H3 Lys9 dimethylation without altering DNA methylation in the promoter region of p16<sup>INK4a</sup> and down-regulates its expression in the liver of mice. *J. Appl. Toxicol.*
- 3 9) Takagi Y., Hisamatsu S., Maekawa Y., Nakajima D., Kageyama S., Goto S. (2011) Mutagenicity of the chlorination reactant of cow dung and horse dung. *J. Environ. Chem.* 21, 321-324.
- 4 0) Tanaka Y. (2012) Trait response in communities to environmental change: Effect of interspecific competition and trait covariance structure. *Theor. Ecol.* 5, 83-98.
- 4 1) Tanaka Y., Mano H. (2012) Functional traits of herbivores and the food chain efficiency in a simple model ecosystem. *Ecol. Modelling* 237-238: 88-100.
- 4 2) Tanaka Y., Mano H., Tatsuta H. (2012) A toxicant threshold model and the genetic variance of tolerance to pollutants. *Environ. Toxicol. Chem.* 31, 813-818.
- 4 3) Terasaki M., Kosaka K., Kunikane S., Makino M., Shiraishi F. (2011) Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. *Chemosphere* 84, 1527-1530.
- 4 4) Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S., Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H. (2012) Nanoparticle-rich diesel exhaust affects hippocampal-dependent spatial learning and NMDA receptor subunit expression in female mice. *Nanotoxicology* 6, 543-553.
- 4 5) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H., Fujitani Y., Hirano S. (2012) Novel object recognition ability in female mice following exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 262, 355-362.
- 4 6) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H. (2012) Acute administration of toluene affects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice. *J. Appl. Toxicol.* 32, 300-304.
- 4 7) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N., Yoshida Y., Fujimaki H. (2011) Role of hippocampal TLR4 in neurotoxicity in mice following toluene exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 33, 598-602.
- 4 8) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N., Yoshida Y., Nakajima D., Tsukahara S., Fujimaki H. (2012) Differential mRNA expression of neuroimmune markers in the hippocampus of infant mice following toluene exposure during brain developmental period. *J. Appl. Toxicol.* 32, 126-134.
- 4 9) Tin-Tin-Win-Shwe, Nakajima D., Fujimaki H. (2012) Involvement of TLR4 in diazinon-induced neurotoxicity in mice. *J. Uoeh* 34, 1-13.
- 5 0) Toshima H., Suzuki Y., Imai K., Yoshinaga J., Shiraishi H., Mizumoto Y., Hatakeyama S., Onohara C., Tokuoka S. (2011) Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. *Int. J. Hygiene Environ. Health* 215, 502-506.
- 5 1) Watanabe T., Hirano S. (2012) Metabolism of Arsenic and Its Toxicological Relevance. *Arch. Toxicol.* doi 10.1007/s00204-012-0904-5.
- 5 2) Watanabe T., Ohta Y., Mizumura A., Kobayashi Y., Hirano S. (2011) Analysis of arsenic metabolites in HepG2 and AS3MT-transfected cells. *Arch. Toxicol.* 85, 577-588.
- 5 3) Yokota S., Takashima H., Ohta R., Saito Y., Miyahara T., Yoshida Y., Negura T., Senuma M., Usumi K., Hirabayashi N., Watanabe T., Horiuchi S., Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H. (2011) Nasal instillation of nanoparticle-rich diesel exhaust particles slightly affects emotional behavior and learning capability in rats. *J. Toxicol. Sci.* 36, 267-276.

## 2. 和文 (あいうえお順)

- 1) 青木康展 (2011) 改正「化審法」の施行 ファルマシア 49, 865-70.
- 2) 河原純子 小児の特性を考慮した環境中の有害物質のリスク評価と曝露ファクター 平成 23・24 年度環境年表 (国立天文台編) p. 364-5
- 3) 菅谷芳雄 (2012) 農薬の河川環境等の生態系への影響. 水環境学会誌, 35 (8), 249-252
- 4) 鈴木規之 (2011) 水銀の大気中移動・運命研究パートナーシップにおける現状と課題. 廃棄物資源循環学会誌, 22 (5), 352-362
- 5) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2011) OECD 化学物質対策の動向 (第 17 報) 第 28 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009 年パリ). 化学物質生物総合管理, 7 (1), 47-54
- 6) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012) OECD 化学物質対策の動向(第 18 報)-第 29 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2009 年ハーグ). 化学生物総合管理, 7 (2), 86-91
- 7) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012) OECD 化学物質対策の動向 (第 19 報) 第 30 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2010 年パリ). 化学物質生物総合管理, 8 (1), 47-53
- 8) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 中嶋徳弥, 小野敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2012) OECD 化学物質対策の動向 (第 20 報) 第 31 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2010 年オックスフォード). 化学物質生物総合管理, 8 (1), 54-60
- 9) 滝上英孝, 渡部真文, 高菅卓三, 久谷和也 (2011) 廃プラスチック圧縮過程を模擬した実験における化学物質の分散. 土木学会論文集 G (環境), 67 (7), III\_773-III\_781
- 1 0) 鎌迫典久 (2011) 水圏保全のための新たな排水管理ツール"WET"の最新事情. 資源環境対策, 47 (5), 58-66
- 1 1) 松本真理子, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 広瀬明彦 (2012) OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 30 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 7 (2), 92-98
- 1 2) 宮山貴光, 荒井裕太, 平野靖史郎 (2012) 「生活環境における銀曝露とその健康影響」 日本衛生学雑誌 67 巻: 383-389.

## 3. その他

- 1) Hirano S. (2012) Western blot analysis in nanotoxicology studies. In "Nonotoxicology: Methods and Protocol (Ed. Joshua L. Reineke) Humana Press.
- 2) Hirano S. (2012) In vivo Testing of Nanomaterials. In "Trend Efficient Designing of Safe Nanomaterials." (Ed. Jerzy Leszczynski & Tomasz Puzyn) RCS Publishing, Royal Society of Chemistry, UK
- 3) Kodama K., Horiguchi T. (in press) Changes in the megabenthic community structure in relation to environmental variations in Tokyo Bay, Japan. In: Environmental Change: Climate, Energy and Ecosystems. Nova Science Publishers, NY, USA.
- 4) 大槻剛巳, 平野靖史郎 (2012) 「ナノ粒子研究の最先端」によせて 日本衛生学雑誌 67 巻: 375-382.
- 5) 塚原啓太, 佐治光, 玉置雅紀 (2011) 植物への大気汚染ガスストレスを遺伝子発現から診断する. 「生物の科学 遺伝」, エヌ・ティーエス, 東京, pp. 51-57