

胞毒性が強いものの、E-screen 系で評価したエストロゲン様作用は OPP とあまり顕著な差異は認められなかった。細胞毒性の増強という意味での酸化的代謝活性化過程は、エストロゲン様作用の修飾過程であるとは言えない結果が得られたが、エストロゲン様作用はより低い濃度で認められたことから、OPP や PHQ は内分泌攪乱の側面からも注意を要する物質である可能性が示された。

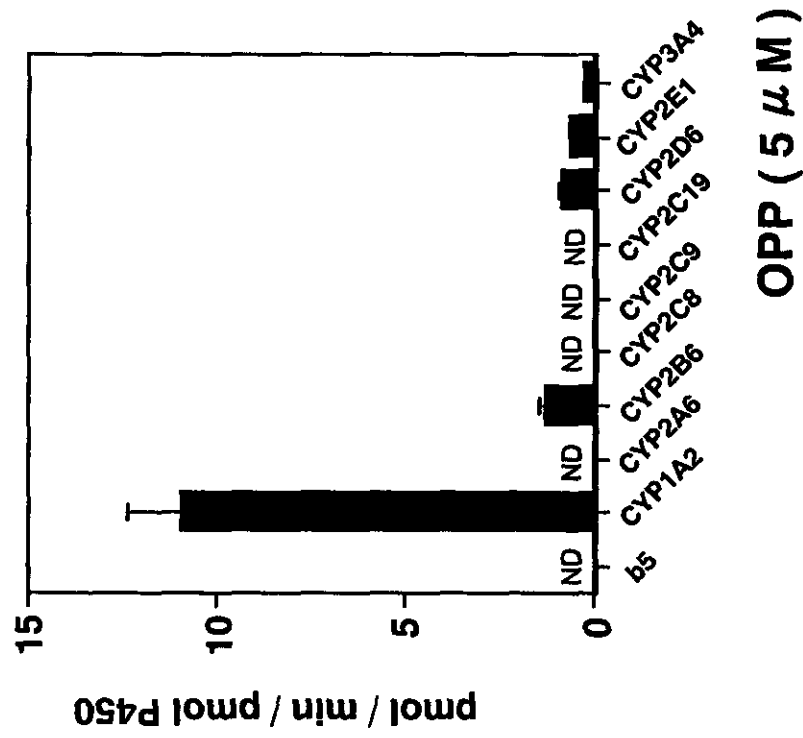
F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小澤正吾、清水万紀子、松本宜明、福岡正道、加藤貴彦、大野泰雄 ヒト組織フェノール硫酸転移酵素の遺伝的多型性 薬物動態 15(2):171-176 (2000)
- 2) S. Ozawa, K. Ohta, A. Miyajima, H. Kurebayashi, M. Sunouchi, M. Shimizu, N. Murayama, Y. Matsumoto, M. Fukuoka, and Y. Ohno, Metabolic activation of o-phenylphenol to a major cytotoxic metabolite, phenylhydroquinone: role of human CYP1A2 and rat CYP2C11/CYP2E1. *Xenobiotica* 30 (10): 1005-1017 (2000)
- 3) Shinoura H, Take H, Itoh S, Hirasawa A, Inoue K, Ohno, Y, Hashimoto K, Tsujimoto G: Key amino acids of vasopressin V1a receptor responsible for the species difference in the affinity of OPC-21268. *FEBS Lett* 466:255-8 (2000)
- 4) Nishikimi, H, Kansaku, N, Saito, N, Usami, M, Ohno, Y, Shimada, K.: Sex differentiation and mRNA expression of P450c17, P450arom and AMH in gonads of the chicken. *Mol. Reprod. Develop.*, 55, 20-30 (2000)
- 5) Sato, K, Matsuki, N, Ohno, Y, Nakazawa, K.: Extracellular ATP reduces optically monitored electrical signals in hippocampal slices through metaboism to adenosin. *Eurp. J. Pharmacol.* 399, 123-129 (2000)
- 6) Nakajima, M, Takahashi, H, Sasaki, M, Kobayashi, Y, Ohno, Y, Usami, M.: Comparative developmental toxicity study of indium in rats and mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 20, 219-227 (2000)
- 7) Shiraga, T, Hata, T, Yamazoe Y, and Ohno, Y, Iwasaki, K, N-sulphoconjugation of amines by human cytosolic hydroxysteroid sulphotransferase. *Xenobiotica*, 29, 341-347, 1999.
- 8) Nakazawa, K, Inoue, K, Ohno, Y, Block and unblock by imipramine of clone and mutated P2X2 receptor/channel expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuroscience Letters* 264, 93-96, 1999.
- 9) Nakazawa, K, Ohno, Y, Block by 5-hydroxytryptamine and apomorphine of recombinant human neuronal nicotinic receptors. *Eur. J. Pharamacol.* 374, 293-299, 1999.
- 10) Nakazawa, K, Ohno, Y, 5-hydroxytryptamine inhibits P2X2 receptor channel pore mutants. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19, 665-669, 1999.
- 11) Shiraga, T, Niwa, T, Teramura, Y, Kagayama, A, Tsutsui, M, Ohno, Y, Iwasaki, K, Oxidative metabolism of tacrolimus and its metabolite by human cytochrome P450 3A subfamily. *Xenobio. Metabol. And Disp.* 14, 277-285, 1999.
- 12) Ozawa. S, Shimizu, M, Katoh, T, Miyajima, A, Ohno, Y, Matsumoto, Y, Fukuoka, M, Tang Yong-Ming, Lang, N.P, Kadlubar, F.F, Sulfating-activity and stability of cDNA-expressed allozymes of human phenol sulfotransferase, ST1A3*1 (213Arg) and ST1A3*2 (213His), both of which exist in Japanese as well as Caucasians. *J. Biochem.* 126, 271-277, 1999.

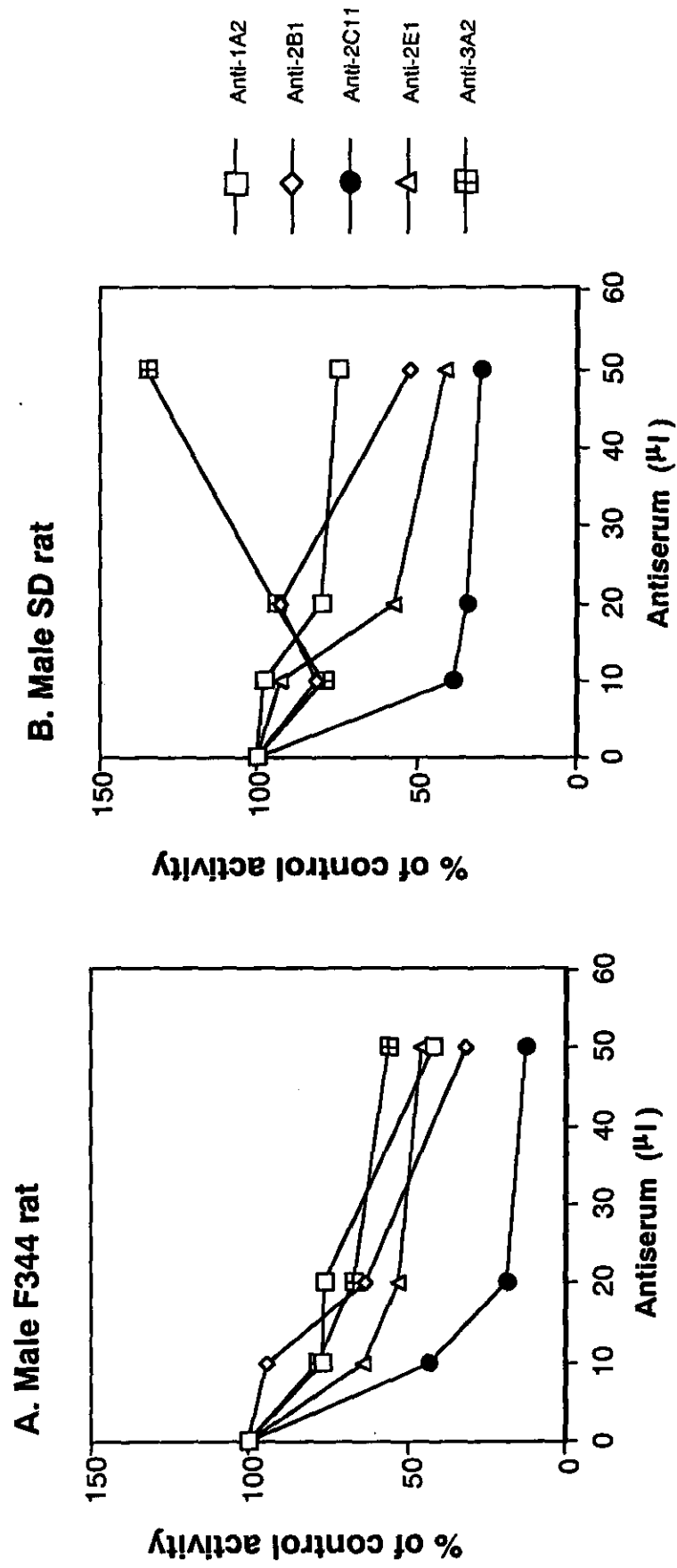
- 13) Hirabayashi N, Matsuki, Y, Suzuki E, Usami, M, Ohno, Y, Shimada, K, Toxicokinetic study of fadrozole, a non-steroidal aromatase inhibitor, in chicken eggs by the injection into the air sac. Japan. Poultry Sci. 36, 382-387, 1999.
- 14) Sakemi, K, Usami, M, Mitsunaga, K, Ohno, Y, Tsuda, M.: Comparative toxicokinetic study of rubber antioxidants, 2-mercaptobenzimidazole and 2-mercaptomethylbenzimidazole, by single oral administration in rats. J. Toxicol. Sci. 24, 399-405, 1999.
- 15) Nishikimi, H, Kansaku, N, Saito. N, Usami, M, Ohno, Y, Shimada, K.: Sex differentiation and mRNA expression of P450c17, P450arom and AMH in gonads of the chicken. Molecular reproduction and development 55, 20-30, 1999.
- 16) T. Shiraga, K. Iwasaki, T. Hata, K. Yoshinari, K. Nagata, Y. Yamazoe, and Y. Ohno, Purification and characterization of two amine N-sulfotransferases, AST-RB1 (ST3A1) and AST-RB2 (ST2A8), from liver cytosols of male rabbit. Arch. Biochem. Biophys. 362, 265-274, 1999.

図1. 各種CYP分子種発現系によるOPPの酸化代謝



OPP 5 μ Mでは、CYP1A2による活性が最も高かった。

図2. 抗CYP抗体によるOPPの酸化代謝の阻害



顕著なCYP2C11の阻害がかかり、雄ラットCYP2C11の関与が示された。

図3. ラットCYP誘導剤のOPPの酸化的代謝に対する影響

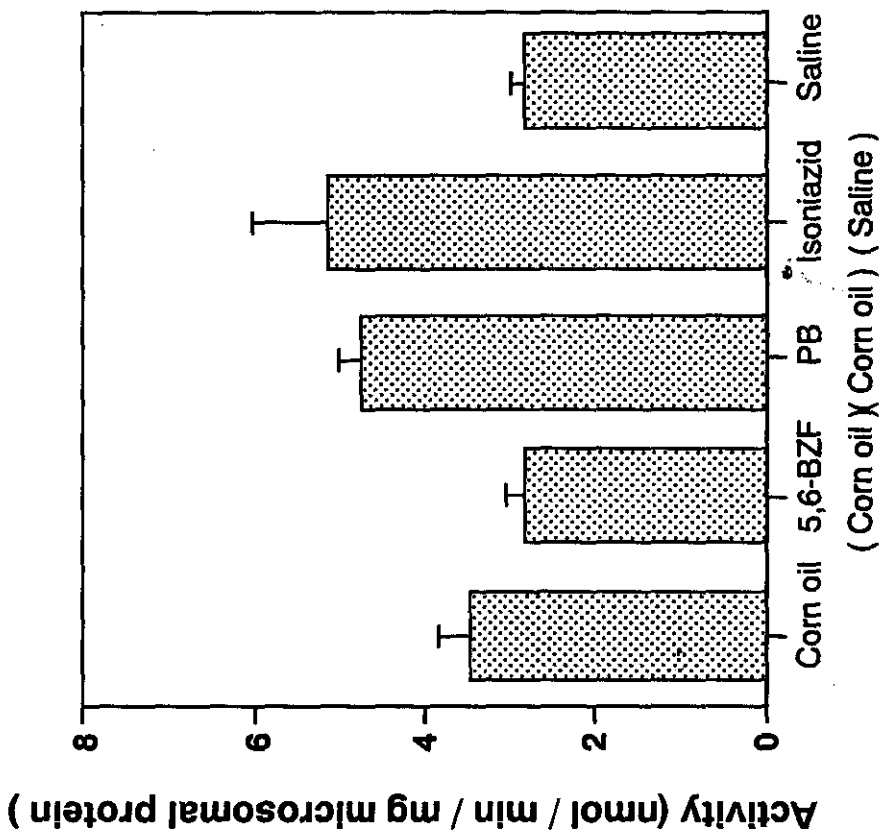


図4. OPPおよびBPAのエストロゲン様作用
 (MCF-7細胞によるE-screenアッセイ)

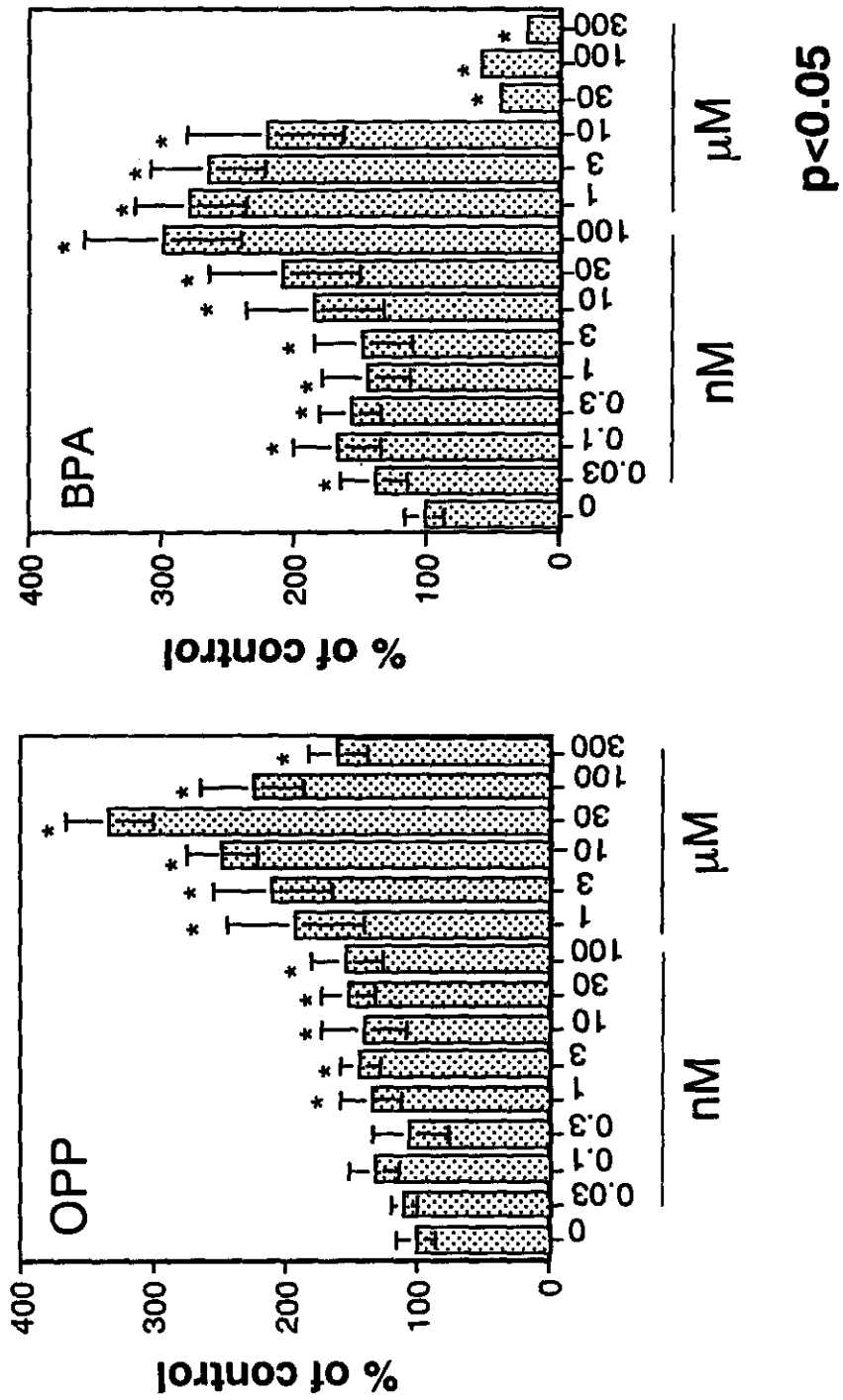


表 1. OPP および類縁化合物の細胞毒性

	IC ₅₀ values (μM)				
	Human HepG2	MIAPaCa-2	Rat Morris5123DTC	Chinese hamster V79	Rabbit SIRC
o-phenylphenol	270	100	420	130	290
m-phenylphenol	210	70	250	160	250
p-phenylphenol	230	110	170	200	170
2,2'-Dihydroxybiphenyl	400	310	560	340	420
4,4'-Dihydroxybiphenyl	42	90	16	90	40
2,3-Dihydroxybiphenyl	50	5	19	9	70
2,5-Dihydroxybiphenyl	30	3	21	9	40

Inhibition of colony formation of HepG2, MIAPaCa-2, Morris5123DTC and V79 cells was examined; and growth inhibition of SIRC cells was determined by previously described methods (Ohno et al. 1998), respectively. IC₅₀ values shown are the average of three determinations.

7. 内分泌かく乱化学物質のエストロゲン代謝に及ぼす影響 とそのスクリーニング法の開発

研究者 鈴木恵真子、中込まどか (株)イナリサーチ

研究要旨: ノニルフェノール(NP)、ビスフェノール A (BPA)、ブチルベンジルフタレート(BBP)をラットに投与し 17 β -estradiol (E₂) 発がんに関わると考えられる尿中代謝物の排泄量を測定した。その結果、雄では NP および BBP 投与により 2-hydroxyestrone (2-OHE₁) および 15 α -hydroxyestrone の排泄量が増加、15 α -hydroxyestriol (15 α -OHE₃; E₄) は減少し、BPA 投与では 2-OHE₂ および E₄ の排泄量が減少した。雌では NP および BPA 投与による 2-OHE₁ の変動は雄と同様の傾向を示した。3 種の内分泌かく乱化学物質は E₂ の代謝に異なる影響を与えることが示唆された。

A. 研究目的

内分泌攪乱化学物質の暴露は複雑でかつ複数の化学物質が関与するため、個々の物質量を測定してその影響を判断するのは困難である。本研究は内分泌攪乱化学物質の影響を、特にエストロゲン発がんに的を絞り、尿中リスクマーカーの検出で全体を捉えようとするものである。今年度は、ノニルフェノール(NP)、ビスフェノール A (BPA) およびブチルベンジルフタレート(BBP)の暴露が、エストラジオール(E₂)代謝物の尿中排泄量に影響を及ぼすかどうかを調べた。リスクマーカーとしてカテコールエストロゲン(CEs、4 種類)とそのメルカプツール酸(CE SRs、3 種類)、および発がんとの関わりが示唆される 15 α -ヒドロキシエストロゲン(15 α -OHEs、3 種類)を加えた合計 10 代謝物(Figure 1)を用いた。また、病理組織学および血液生化学検査も実施した。

B. 研究方法

化学物質の暴露: 動物は Crj:CD(SD)IGS ラット(投与開始時 7 週齢)を用いた。雌雄各 1 群 12 匹の 4 群構成とし、NP(250 mg/kg/day)、BPA(250 mg/kg/day) および BBP(500

mg/kg/day)をコーン油(5 mL/kg)に溶解または懸濁して、14 日間強制経口投与した。

尿中エストロゲンの測定: 投与 14 日目に E₂(5mg/kg)を腹腔内投与し、アスコルビン酸(200 mg/day)存在下、連続 3 日間代謝ケージを用いて採尿し、尿試料を得た。2-hydroxy-17 β -estradiol (2-OHE₂)、2-hydroxyestrone (2-OHE₁)、2-hydroxyestrone 1-*N*-acetylcysteine thioether (2-OHE₁ 1SR)、2-hydroxyestrone 4-*N*-acetylcysteine thioether (2-OHE₁ 4SR)、4-hydroxy-17 β -estradiol(4-OHE₂)、4-hydroxyestrone (4-OHE₁)、4-hydroxyestrone 2-*N*-acetylcysteine thioether (4-OHE₁ 2SR)、15 α -hydroxyestrone (15 α -OHE₁)、15 α -hydroxy-17 β -estradiol (15 α -OHE₂)、15 α -hydroxyestriol (15 α -OHE₃; E₄)の計 10 種の E₂ 代謝物を測定した。HPLC 条件は CEs および CE SRs については、カラムは Inertsil ODS-3 (15 x 0.45 cm i.d.)を、移動相に 0.5% NH₄H₂PO₄ (pH3.5)/アセトニトリル/メタノール(70:26:8, v/v)を流速 1.0 mL/min で用いた。検出器は Coulochem 5100A を使用し設定電位 +150 mV で測定した。15 α -OHEs については、移動相は 0.5% NH₄H₂PO₄(pH3.5)/アセトニトリル (80:20,

v/v)を用いた。検出器の設定電位+650 mVで測定した。その他はCEsおよびCE SRsと同条件で行った。尿試料の一定量はフィルターろ過後、50 mM リン酸緩衝液(pH7.3)で希釈し、各固定化抗体カラムに通導した。50 mM リン酸緩衝液(CEsおよびCE SRs 測定カラムでは0.001%アスコルビン酸含有)で洗浄後、95%メタノール(CEsおよびCE SRs 測定カラムでは0.001%アスコルビン酸含有)で溶出した。溶出液を減圧下37°Cで乾固し、上記のHPLC条件で測定した。

毒性学的指標：E₂を投与し3日間採尿後、体重測定して剖検し腹大静脈より採血した。血液は遠心分離(3000 rpm, 15 min)して血清を得、肝機能の指標(TP, ALB, GLU, CHO, TG, PL, GOT, GPT, ALP)、腎機能の指標(Ca, IP, Na, K, Cl)を調べた。肝臓および腎臓重量を測定した。また、肝臓(外側左葉)の電顕観察および肝臓・腎臓の光顕観察を行った。

C. 研究結果

E₂代謝物の尿中排泄量：雄ラットの対照群との比較において、NP群はCEsおよびCE SRsの排泄量が増加傾向を示し、特に2-OH E₁の排泄量は10倍以上に増加した。しかし、15 α -水酸化代謝物の内、15 α -OH E₁は増加傾向を示したが、E₄は約1/30に減少した。BBP群は弱いもののNP群と同様の傾向であった。一方、BPA群では2-OH E₁および2-OH E₂の排泄量はE₄と同様に約1/3に減少し、15 α -OH E₁のみが増加傾向を示した(Table 1)。

雌ラットの対照群との比較において、NPおよびBPA群は、2-OH E₁が約5倍および1/2で、雄と同様の傾向を示したが、BPA群では、2-OH E₁ 1SRおよび2-OH E₁ 4SRの増加傾向が見られた。また、BBP群では雄と異

なり、2-OH E₁および2-OH E₂がそれぞれ1/2以下に減少した。なお、15 α -水酸化代謝物の排泄は極めて低レベルで、今回十分なデータが得られなかった(Table 2)。4-OH E₂などの4位水酸化代謝物の排泄は雌雄ともに低レベルであった。

肝臓・腎臓重量：NP群では雌雄とも肝臓および腎臓の相対値が有意に増加し、BBP群の雌雄でも肝臓の相対値が増加した(Figure 2)。

病理組織学的検査：NP群の雌の肝臓小葉中心部肝細胞が腫大した。また、ミトコンドリアの軽微な増生が認められた。腎臓では雌雄とも遠位尿細管が拡張し、集合管

上皮細胞の肥大が認められた。BBP群では肝臓小葉中心部肝細胞のペルオキシゾームが軽微に増生し、棍棒状に腫大したペルオキシゾームも観察された。なお、BPA群では組織学的変化は観察されなかった。

血液生化学的検査：いずれの化学物質投与群においても、肝臓機能および腎臓機能の障害を示唆する変化は見られなかった。

D. 考察

NP群における2-OH E₁排泄量の著しい増加の原因は、腎臓の遠位尿細管の損傷による再吸収の低下が考えられる。しかし、E₄排泄量は1/30以下であり、代謝物の組成比に変化が見られたことから、代謝酵素誘導等の可能性も考えられる。また、雌では肝細胞の腫大も見られた。BPA群の排泄量の減少は今回の肝臓、腎臓等の毒性学的所見からは説明できなかったが、蛋白結合や代謝の競合阻害などの可能性が考えられる。BBP群の雄における2-OH E₁排泄量増加の一因としては、肝臓小葉中心部肝細胞のペ

ルオキシゾームの増生が見られたことから、肝臓の代謝酵素誘導が考えられる。また、BBP 群の尿中排泄量に及ぼす影響が雌雄で逆となったことや、NP 群で特に雄に大きな影響が見られたのは、対照群の結果から、ラットの E₂ 代謝の雌雄差に起因する可能性が考えられる。

E. 結論

NP、BPA、BBP のいずれも E₂ 代謝物の尿中排泄量に影響を及ぼし、その挙動はそれぞれこととなった。これら内分泌攪乱化学物質の影響が今回の新規マーカーで確認できたことは、今後これら代謝物が、エストロゲン発がんのリスクマーカーとなる可能性を示唆するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakagomi, M., and Suzuki, E. (2000) Quantitation of catechol estrogens and their *N*-acetylcysteine conjugates in urine of rats and hamsters. *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 1208-1213.

2. 学会発表

中込まどか、鈴木恵真子、亀井良政、堤 治：妊婦尿中 15 α -ヒドロキシエストロゲンおよびその *N*-アセチルグルコサミン抱合体の測定. 日本薬学会 第 120 年会 2000 年 3 月(岐阜)

中込まどか、宮崎亜紀、吉澤直也、茅野理也、蛭間正巳、武井由弘、鈴木恵真子、宮本政樹：15 α 水酸化体を含むエストラジオール代謝物の性差と種差. 日本薬学会 第 120 年会 2000 年 3 月(岐阜)

鈴木恵真子、中込まどか、五味平一：15 α -ヒドロキシエストロゲンのカテコール体の合成. 日本薬学会 第 120 年会 2000 年 3 月(岐阜)

中込まどか、鈴木恵真子、斉藤義明、臼見憲司、吉村慎介、長尾哲二：内分泌攪乱化学物質のエストロゲン代謝に及ぼす影響. 日本内分泌攪乱化学物質学会 第 3 回研究発表会 2000 年 12 月(横浜)

G. 知的所有権の取得状況

なし

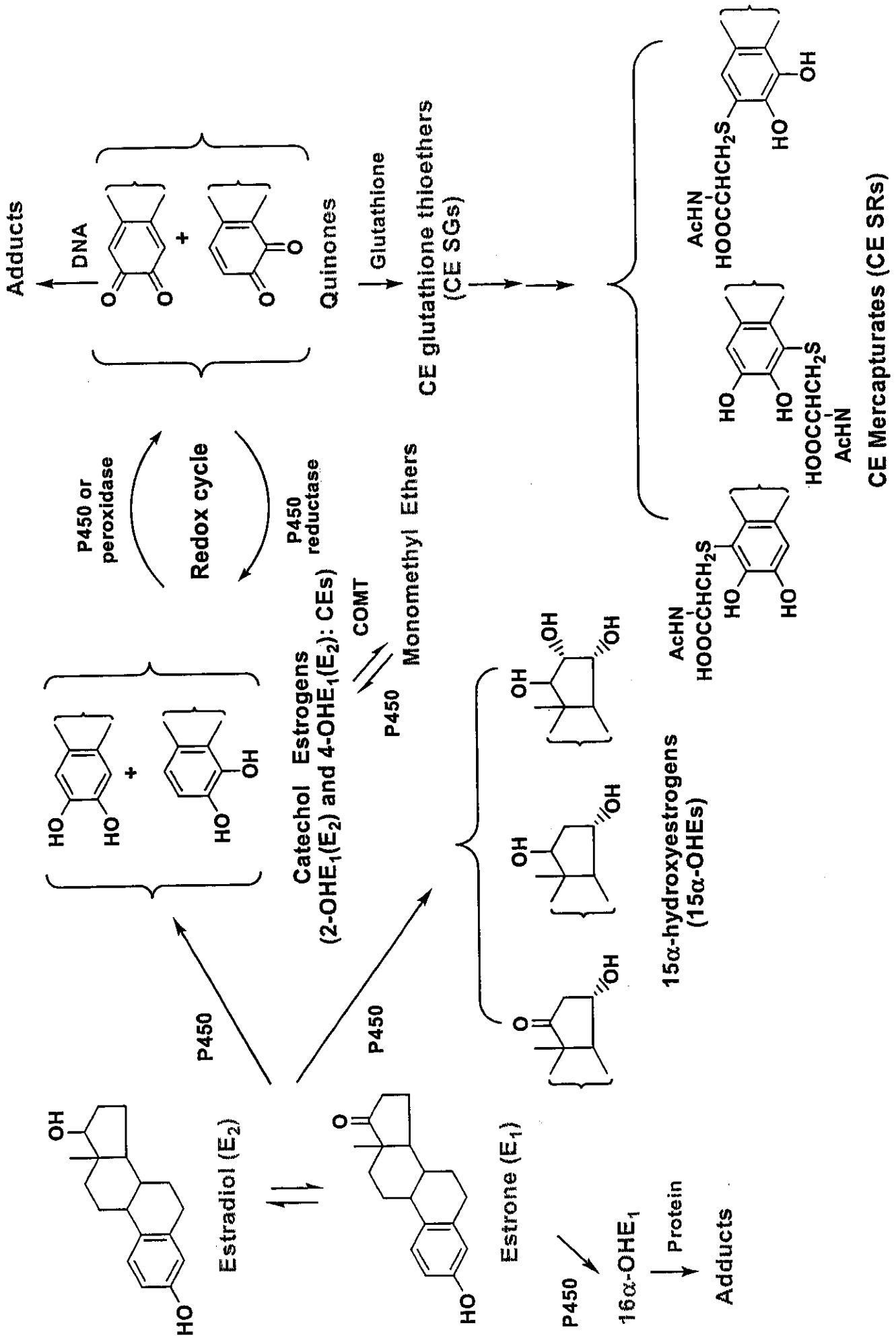


Figure 1 エストロゲンの代謝活性化および不活性化と測定代謝物

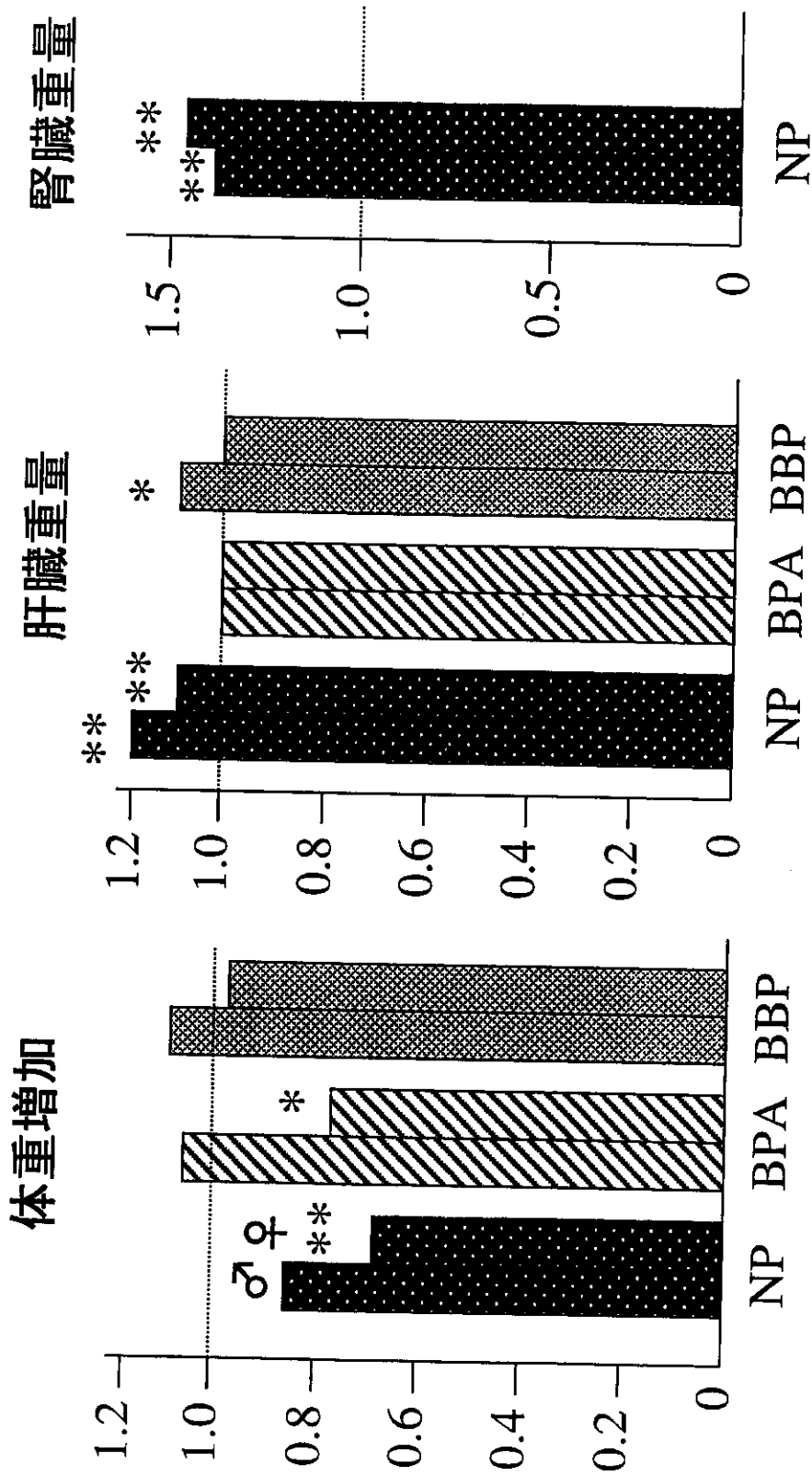


Figure 2 投与期間中の体重増加と解剖時の肝臓および腎臓重量の相対値

重量相対値は対照群の値を1とした。

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Table 1 エストラジオール代謝物の雄ラット尿中排泄量

Levels of Estradiol Metabolites (ng/kg)							
	2-OHE ₁ 1SR	2-OHE ₁ 4SR	4-OHE ₁ 2SR	2-OHE ₂	2-OHE ₁	4-OHE ₂	4-OHE ₁
Control	0.00 ± 0.00 ^{a)}	49.8 ± 56.0	56.8 ± 21.0	112 ± 89.9	1250 ± 1500	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
NP	2890 ± 1570	491 ± 286*	612 ± 383**	176 ± 94.5	17600 ± 6750**	6.67 ± 16.1	484 ± 520
BPA	5.08 ± 16.9	34.3 ± 23.7	35.3 ± 11.6	33.3 ± 27.1*	327 ± 139	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
BBP	0.00 ± 0.00	17.3 ± 41.5	36.5 ± 54.4	225 ± 130*	4110 ± 1850**	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Levels of Estradiol Metabolites (ng/kg)		
	E ₄	15α-OHE ₁
Control	2880 ± 2090	20.1 ± 26.5
NP	99.4 ± 86.2**	1470 ± 2240
BPA	884 ± 553**	60.9 ± 92.2
BBP	1720 ± 1440	44.5 ± 32.8

^{a)} : Mean ± S.D. (n=5-12)

* : P < 0.05

** : P < 0.01

検出限界以下を 0 ng/kg として計算した。

対照群において 0 ng/kg の代謝物は有意差検定を行わなかった。

Table 2 エストラジオール代謝物の雌ラット尿中排泄量

	Levels of Estradiol Metabolites (ng/kg)						
	2-OHE ₁ ISR	2-OHE ₁ 4SR	4-OHE ₁ 2SR	2-OHE ₂	2-OHE ₁	4-OHE ₂	4-OHE ₁
Control	2680 ± 1620 ^{a)}	217 ± 161	132 ± 94.0	855 ± 735	21300 ± 11000	46.5 ± 99.5	0.00 ± 0.00
NP	2930 ± 4290	2170 ± 1550*	1540 ± 1460	1350 ± 911*	116000 ± 68200*	117 ± 257	1410 ± 3230
BPA	3390 ± 1490	457 ± 240*	155 ± 94.7	157 ± 200**	12600 ± 8160*	149 ± 210	20.0 ± 69.3
BBP	1830 ± 1150*	319 ± 156	113 ± 120	301 ± 259*	8800 ± 6690**	7.51 ± 26.0	0.00 ± 0.00

	Levels of Estradiol Metabolites (ng/kg)		
	E ₄	15α-OHE ₂	15α-OHE ₁
Control	0.803 ± 2.78	0.733 ± 2.54	0.00 ± 0.00
NP	29.9 ± 49.4	28.4 ± 39.6	76.2 ± 131
BPA	0.00 ± 0.00	30.5 ± 13.8	0.00 ± 0.00
BBP	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

a) : Mean ± S.D. (n=6~12)

* : P < 0.05

** : P < 0.01

検出限界以下を 0 ng/kg として計算した。
 対照群において 0 ng/kg の代謝物は有意差検定を行わなかった
 15α-水酸化代謝物については有意差検定を行わなかった。

8. 内分泌かく乱化学物質の胎生期および新生児期暴露による 視床下部神経核の構造変化と生殖異常

長尾 哲二

(財) 食品薬品安全センター生殖生物学研究室

研究要旨：ラットの第3脳室周囲層にある前腹側脳室周囲核 AVPVN-POA は雌ラットの生殖行動を調節する機能を有する。周生期の性ホルモン暴露が AVPVN-POA の構造変化を起こす可能性が示唆されていることから、本研究では脳の性分化臨界期に相当するラット新生児期初期に内分泌かく乱化学物質を暴露して、EDC の視床下部神経核障害性の有無を細胞死を指標として検討した。その結果、新生児期の EDC 暴露は視床下部神経核ニューロンの細胞死を誘発することが明らかになった。

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質暴露による中枢神経系障害に起因した生殖機能障害を明らかにすることを目的とした。すなわちラット新生児期に、内分泌かく乱性が報告されている化学物質を投与し、新生児期視床下部の生理的細胞死 apoptosis 誘発ならびに性成熟後の視床下部神経核第3脳室周囲層にある前腹側脳室周囲核 anteroventral periventricular nucleus of the preoptic area: AVPVN-POA の構造変化を調べ、視床下部神経核の構造変化が内分泌かく乱化学物質の次世代における生殖への影響のスクリーニングのための一つの指標となり得るかについて検討した。

B. 研究方法

Sprague-Dawley ラットの雌新生児の生後5日（出生日＝生後0日）に EDC を投与し、投与の24時間後（生後6日）に脳を摘出して 0.1M 磷酸緩衝 10% ホルマリン液にて固定してパラフィン包埋後、Tunel 法にて視床下部（神経核部位、SDN-POA および

AVPVN-POA）の apoptosis 誘発を定量的に調べた。

C. 研究結果

生後5日の雌ラットにタモキシフェン、クロミフェンあるいはノニルフェノールを投与すると AVPVN-POA ではニューロンの生理的細胞死が対照レベル以上に誘発された（図1, 2）。さらに、生後5日にエストラジオールベンゾエイトを投与した雌の AVPVN-POA でもニューロンの生理的細胞死の誘発は促進されたが、雌の SDN-POA では細胞死の誘発は抑制された。

D. 考察

ラットの終板器官の直後の第三脳室周囲層にある前腹側脳室周囲核 AVPVN-POA は生殖腺刺激ホルモンの周期的な分泌調節に関与すると考えられている部位で、雌のこの神経核の体積は雄より大きく、ニューロン数も多い。そして、この雌雄差も周生期の性ホルモンに依存している。

これまでの研究において、tamoxifen およ

び NP 暴露されたラット雄新生児の SDN-POA 部位に過剰細胞死が誘発され、SDN-POA の体積も減少することが明らかになった。また DES 暴露では SDN-POA 部位の細胞死の用量に依存した増加はみられず、体積の明瞭な変化も観察されなかった。また tamoxifen あるいは NP の新生児期暴露が、性成熟後の雄の性行動 (mount, intromission, ejaculation など) にも影響を及ぼすことから、ラットの脳の性分化臨界期に生じた SDN-POA 部位の過剰細胞死が神経核の構造変化を惹起し、その結果として性成熟後の生殖行動に障害を生じさせたと推察された。しかし、エストロゲン暴露では視床下部における細胞死はみられるものの、SDN-POA の体積の明瞭な減少は観察されなかったことから、視床下部における過剰細胞死と視床下部神経核 SDN-POA の構造変化には密接な関連はないものと考えられた。すなわち、性ホルモンあるいは内分泌かく乱化学物質が性ホルモン受容体含有ニューロン数を発生過程で調節している可能性がある。さらに性ホルモンはニューロンの増殖を促進しているのではなく、なんらかのかたちで SDN-POA では細胞死を抑えていると思われる。またニューロンが集合して SDN-POA を形成する際の細胞表面の認識過程などにも関与している可能性があるかもしれない。

本研究では、新生児期の雌ラットにエストロゲンあるいはアンドロゲンを投与すると、前腹側脳室周囲核 AVPVN-POA では生理的細胞死が促進され、SDN-POA ではそれが抑制された。エストロゲンによる生理的細胞死の誘発が AVPVN-POA では促進、SDN-POA では抑制されることは、異なったニューロン群の間でエストロゲンに対する

遺伝子発現の反応性が異なることを示唆する。

E. 結論

脳の性分化の臨界期にあたる胎生末期から新生児期初期に内分泌かく乱化学物質を暴露すると、視床下部神経核 AVPVN-POA の体積が変化し、それは過剰細胞死が起因していることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, Nakagomi M, Usumi K, Ono H. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reprod. Toxicol.*, in press.

Nagao T, Fujikawa K, Ono H. Two-generation approach to evaluate the reproductive effects of the environmental estrogens, butyl benzyl phthalate and nonylphenol. *Cong. Anom.*, in press.

Nagao T, Yoshimura S. Oral administration of clomiphene to neonatal rats causes reproductive tract abnormalities. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, in press.

Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H. Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. *Reprod. Toxicol.*, in press.

Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive

study. *Reprod. Toxicol.*, **14**: 513-532, 2000

Nagao T, Wada K, Kuwagata M, Ono H. Effects of prenatal and postnatal exposure to styrene dimmers and trimers on reproductive function in rats. *Reprod. Toxicol.*, **14**: 403-415, 2000.

Nagao T, Saito Y, Usumi K, Nakagomi M, Yoshimura S, Ono H. Disruption of the reproductive system and reproductive function by administration of nonylphenol to newborn rats. *Human Exp. Toxicol.*, **19**: 284-296, 2000.

Sato M, Ohta R, Wada K, Marumo H, Shiota M, Nagao T. Utilization of a computer-assisted sperm motion analysis system to examine effects of dinoseb on rat sperm. *J. Reprod. Dev.*, **46**: 279-286, 2000.

Ohta R, Matsumoto A, Sato M, Shiota M, Nagao T, Tohei A, Taya K. Postnatal behavior in hatano high- and low-avoidance rats following prenatal exposure to low-dose methylazoxymethanol. *Neurotoxicol. Teratol.*, **22**: 405-413, 2000.

Sato M, Wada K, Marumo H, Nagao T, Inai K, Ono H. Influence of corn oil and diet on reproduction and the kidney in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, **56**: 156-164, 2000.

Nagao T, Saito Y, Yoshimura S. Possible mechanism of congenital malformations induced by exposure of mouse preimplantation embryos to mitomycin C. *Teratology*, **61**: 248-261, 2000.

長尾 哲二 内分泌攪乱物質の次世代の発

生・生殖への影響 治療学 **34**: 29-33, 2000.

長尾 哲二 胎児期および新生児期暴露—視床下部神経核の構造変化— 内分泌攪乱化学物質の生物試験研究法 pp. 163-170 シュプリンガーフェアラーク東京 2000

長尾 哲二 胎児期および新生児期暴露—生殖行動への影響— 内分泌攪乱化学物質の生物試験研究法 pp. 179-185 シュプリンガーフェアラーク東京 2000

2. 学会発表

Nagao T. Two-generation study to evaluate the effects of butyl benzyl phthalate or nonylphenol on reproduction in rats. 6th Scientific Meeting of the International Federation of Teratology Societies. Satellite Symposium. 2000 Hiroshima.

長尾 哲二 性腺障害を介さない生殖毒性の発現機構 第 27 回日本トキシコロジー学会学術年会ワークショップ 2000 横浜

長尾 哲二、齋藤 義明、吉村 慎介 マイトマイシン C の着床前投与による奇形の発現機序に関する一考察 第 40 回日本先天異常学会学術集会 2000 島根

中込 まどか、鈴木 恵真子、齋藤 義明、臼見憲司、吉村慎介、長尾 哲二 内分泌攪乱化学物質のエストロゲン代謝に及ぼす影響 日本内分泌攪乱化学物質学会第 3 回研究発表会 2000 横浜

桑形 麻樹子、齋藤 義明、臼見 憲司、松本亜紀、長尾 哲二 胎生期に BrdU 暴

露したラット雄出世児の行動異常 —行動
薬理的検討— 第 40 回日本先天異常学会学
術集会 2000 島根

Shibuya T, Kashima T, Saito Y, Nagao T, Imai K,
Ono H. Induction of mutation and apoptosis in
mouse primordial germ cells by ENU. Society of
Toxicology, 39th Annual Meeting 2000

Philadelphia (U.S.A.).

G. 知的所有権の取得状況

- 1.特許 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし