

ずれも 9 週齢までに全例が持続発情を示した(図 5)。形態学に対照群に移植したいずれの群の卵巣にも黄体が観察されたが、持続発情を示す PNDs1-15 群に移植した対照群および PNDs1-15 群の卵巣は、萎縮的で黄体がなく、嚢胞状の卵胞から構成されていた(図 6)。排卵は対照群および正常性周期を有する PNDs1-5 群と同様に観察されたが、持続発情を示す PNDs1-5 および 1-15 群では認められず卵巣重量も有意に低値であった。卵巣の形態計測の結果、対照群と正常性周期を示す PNDs1-5 群では卵胞数・黄体数とも同様であったが、PNDs1-5 の持続発情および PNDs1-15 群では嚢胞状の閉鎖卵胞が認められ、黄体数が顕著に減少または全く認められなかった(図 7)。また、繁殖成績においては各項目とも有意な差は認められなかった。

3. 低用量曝露が雌性生殖器に及ぼす影響

0.006 および 6mg/kg BPA 群では、性成熟前の観察項目である子宮の発育・分化および性腺刺激ホルモン、膣開口において異常は認められず、15 ヶ月齢まで実施した性周期観察にも対照群との間に有意差は認められなかった(図 8,9)。また子宮癌の発生に BPA 投与による影響は観察されなかった。BPA の血清・組織中濃度測定の結果、6mg/kg 群の母ラット血清値が有意に増加したが、いずれの群の母乳および児の血清および肝臓中 BPA 値に差は認められなかった(図 10)。BPA は対照群の母および児動物の血清・組織中にも検出され、流水には認められなかったものの、餌および給水タンク内の水から検出された。

D. 考察

1. 新生児期の曝露期間の長さが雌性生殖器に及ぼす影響

OP の新生仔期大量曝露は性成熟前から性成熟後に亘り雌性生殖器系へ重篤な影響をもたらすことが明らかになり、その影響は曝露期間の長さにより異なっていた。

特徴的な変化として、性成熟前の性腺刺激ホルモンの値が OP を 2 週間にわたり投与した PNDs1-15 群で明らかに低下したが、OP の曝露がより短期間の PNDs1-5 群ではこのような変化が認められなかった。胎生期・新生児期エストロゲン・アンドロゲン類の曝露により、性成熟期前の性腺刺激ホルモン値が低

下し、雄に類似した型を示すことは、いわゆる androgenization として既に報告されており、今回の実験の結果も OP のエストロゲン様作用によるものと考えられた。PNDs1-15 群では、OP 曝露が視床下部・下垂体・性腺系制御を障害し、それに伴って性成熟後も排卵しなかったことから、卵巣には黄体がなく小卵胞のみの萎縮状態に陥ったことが考えられた。さらにこの卵巣ではエストロゲンは産生されるもののプロゲステロンが産生されないことから相対的エストロゲン高値状態となり、膣スメアが持続発情を示したものと推察した。また、同群で観察された膣開口の早期化はこの時期のエストロゲン値がまだ低い時期であることから、おそらく OP の直接的なエストロゲン様作用によるものであろうと推察した。子宮に観察されたおよび子宮腺の形成低下、エストロゲンレセプターの発現異常など子宮の発育・分化異常についても機序は未だ不明であるが OP の直接的なエストロゲン様作用に関連した影響と考えられた。

一方 PNDs1-5 群では、上述のような性成熟前の検査では明らかな異常は観察されず、性成熟後の検査の中で唯一対照群と異なる点として、性周期における持続発情の発現の早期化が認められた。これは、15 日間曝露で観察されたような初期から観察される重篤で且つ顕著な変化ではないものの、OP の 5 日間の新生児期曝露が視床下部・下垂体・性腺系制御機構に何らかの影響を与えた結果、このような遅発性の変化を発現された可能性を強く示している。エストロゲン類の新生児期曝露によるこのようなパターンについては“delayed anovulation syndrome”として報告があるがその詳細についてはほとんど知られていない。

子宮発癌の結果より、PNDs1-5 および PNDs1-15 曝露のいずれも子宮発癌を誘発することが明らかとなったが、両者では子宮の発現パターンが異なっていた。すなわち、PNDs1-5 群では対照群と同様の分化型内腺癌の頻度が増加し、PNDs1-15 群では頻度は増加しないものの悪性度が明らかに増加した。今回実験に用いた Donryu ラットでは他系統と比べ卵巣の萎縮が加齢とともに比較的早期から発現し、相対的エストロゲン高値状態(膣スメアでは持続発情として観察される)となることが本系統の子宮癌の高頻度発生に関連し

ていることから、PNDs1-5 群での子宮癌の増加には持続発情の発現早期化が関与していると考えられた。PNDs1-15 群で子宮癌あるいは過形成の頻度が増加しなかった原因については子宮腺の形成低下と関連していると考えられ、悪性度の増加については今後の検討が必要であるが、本群で観察された子宮の発育・分化異常が腫瘍の組織発生になんらかの影響を与えている可能性が示唆された。

これらの結果より、OP の新生児期大量曝露は性成熟前から子宮癌にいたるまでさまざまな影響を雌性生殖器に与えることが明らかとなった。さらに遅延型の影響が OP の短期曝露動物に認められたことから性成熟までの短期間の観察では全ての影響を検出できない可能性が示唆され、注意すべき事項として、影響の検出には性成熟前から性成熟期以降を含む長期間の経時的観察が必要であると考えられた。

2. 新生児期曝露が卵巣に及ぼす影響

卵巣の移植実験の結果は、OP 曝露による卵巣の変化が視床下部・下垂体・性腺制御系に支配されていることを明らかに示しており、卵巣の形態および繁殖などの卵の機能にも OP の影響が観察されないことから、生後 5 日目までおよび 15 日目までのいずれの OP 新生児期曝露も、卵巣へは直接的な影響を与えないと考えられた。

3. 低用量曝露が雌性生殖器に及ぼす影響

BPA 低用量曝露の結果、性成熟前の検査、性周期および子宮発癌のいずれの項目にも異常が観察されなかったことから、低用量の BPA 曝露は児の雌性生殖器へ影響を与えないと考えられた。血清・組織内 BPA および環境中 BPA 測定の結果より、本実験の投与量において BPA は母ラットから児へ移行せず、むしろ児動物は環境中の BPA に曝露されていると考えられた。

E. 結論

OP を生後 15 日目までラット新生仔期に大量曝露し、新生児期大量曝露による典型例として検索したところ、視床下部・下垂体・性腺系制御系へエストロゲン様に作用した結果、性成熟前から不可逆的な障害を雌性生殖器系へ間接的に与えるだけでなく、子宮および膈へ直

接的な影響が認められた。しかし、生後 5 日目までの OP 大量曝露では影響が性成熟前には明らかでなく影響が性成熟後に発現する遅延型の変化が認められた。いずれの曝露時期の動物も長期にわたる持続発情を示し子宮癌発生を増強した。何れの時期の OP 大量曝露も卵巣の形態および機能に対し直接的な影響を及ぼさなかった。また、ヒト曝露量を含む低用量の BPA を経胎盤・経授乳曝露したところ、ラットの雌性生殖器の発育・分化、性周期および子宮発癌へ何ら影響を及ぼさなかった。母動物から児への BPA 移行は認められなかった。今回の実験結果より、大量曝露実験において遅延型の影響の発現が認められたことから、新生児期曝露による影響については性成熟前の検査だけでなく性成熟後に亘る長期的観察が必要であると結論した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 書籍

なし

2. 雑誌

Yoshida, M., Katsuda, S., Taminoto, T., Asai, S., Nakae, D., Kurokawa, Y., Taya, K., and Maekawa, A. Induction of different types of uterine adenocarcinomas in Donryu rats due to neonatal exposure to high-dose *p-t*-octylphenol for different periods. 2002, *Carcinogenesis*, 23, 1745-1750. 2002.

Yoshida, M., Kitani, T., Takenaka, A., Kudoh, K., Katsuda, S., Taya, K., Kurokawa, Y., and Maekawa, A. Lack of effects of oxolinic acid on spermatogenesis in young adult and aged Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 20, 1815-1825. 2002.

Jin, W., Herath, C.B., Yoshida, M., Arai, K.Y., Saita, E., Zhanquan, S., Ren L., Watanabe, G., Groome, N.P., and Taya, K. Inhibin B regulating follicle-stimulating hormone secretion during testicular recrudescence in the male golden hamster. *Journal of Andrology*, 23, 845-853. 2002.

Yoshida, M., Takenaka, A., Katsuda, S.,

Kurokawa, Y., and Maekawa, A. Neonatal exposure to *p*-tert-octylphenol causes abnormal expression of estrogen receptor- α and subsequent alteration of cell proliferating activity in the developing Donryu rat uterus. *Toxicologic Pathology*, 30, 357-364. 2002.

Shimomoto, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Maekawa, A. Sebaceous gland metaplasia in a mammary fibroadenoma developing in a female Donryu rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 15, 73-77. 2002.

Katsuda, S., Yoshida, M., Kuroda, H., Takahashi, M., Kurokawa, Y., Watanabe, G., Taya, K., Maekawa, A. Uterine adenocarcinoma in N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine -treated rats with high-dose exposure to *p*-tert octylphenol during adulthood. *Japanese Journal of Cancer Research*. 93, 117-124. 2002.

Yoshida, M., Katsuda, S., Takenaka, A., Watanabe, G., Taya, K. and Maekawa, A. Effects of neonatal exposure to a high-dose *p*-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. *Toxicology Letters*, 121, 21-33. 2001.

Yoshida, M., Katsuda, S. and Maekawa, A. Effects of endocrine disrupting chemicals with estrogenic activity on the female reproductive system in rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 14, 83-86. 2001.

Herath, C.B., Watanabe, G., Katsuda, S., Yoshida, M., Suzuki, A. and Taya, K. Exposure of neonatal female rats to *p*-tert-octylphenol disrupts afternoon surges of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin secretion and interferes with sexual receptive behavior in adulthood. *Biology of Reproduction*, 64, 1216-1224. 2001.

3. 学会などへの参加

片嶋紗弓、吉田 緑、前川昭彦、鎌田壽彦、渡辺 元、田谷一善、中江 大。内分泌攪乱化学物質オクチルフェノールのラットへの新生仔期曝露による卵巣への影響。第 19 回日本毒性病理学会要旨集(東京、2003)

下元貴澄、高橋正一、吉田 緑、植松史行、前川昭彦、中江 大。Bisphenol A(BPA)の妊娠期・授乳期曝露が仔マウス子宮に与える影響について。第 19 回日本毒性病理学会要旨集(東京、2003)

片嶋紗弓、吉田 緑、中江 大、前川昭彦、渡辺 元、田谷一善、鎌田壽彦。ラットの新生仔期に投与した内分泌攪乱化学物質であるオクチルフェノールの卵巣に及ぼす影響。日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回研究発表会要旨集(広島、2002)

吉田 緑、下元貴澄、前川昭彦、中江 大。内分泌攪乱化学物質のヒト曝露相当量と高用量の経胎盤・経授乳曝露がラット子宮体部発癌に及ぼす影響。日本癌学会総会記事第 61 回総会(東京、2002)

Yoshida, M., Katsuda, S., Tanimoto, T., Asai, S., Nakae, D., and Maekawa, A. Differential enhancement by neonatal exposure to *p*-tert-octylphenol of uterine carcinogenesis in Donryu rats depending on the administrating periods. The 21st Annual Symposium of the Society of Toxicologic Pathology(Denver, USA, 2002)

吉田 緑：シンポジウム 1:環境ホルモンと病態 4)エストロゲン様作用を有する内分泌攪乱化学物質のラット雌性生殖器に対する影響—特に新生仔期曝露による影響について—。第 133 回日本獣医学会学術集会講演要旨集(東京、2002)

吉田 緑、勝田真一、谷本 倫、高橋正一、下元貴澄、田谷一善、中江 大、黒川雄二、前川昭彦。新生仔期オクチルフェノール曝露時間の長さがラット子宮発癌に与える影響。第 18 回日本毒性病理学会要旨集(東京、2002)

吉田 緑、竹中亜希子、勝田真一、下元貴澄、安藤 進、高橋正一、前川昭彦：ラットの発育期子宮内膜におけるエストロゲンレセプターの発現および細胞増殖活性に与える新生仔期オクチルフェノール大量曝露の影響について。第 17 回日本毒性病理学会要旨集(淡路、2001)

吉田 緑、勝田真一、渡辺 元、田谷一善、前川昭彦：胎仔期および授乳期の低用量 bisphenolA 曝露がラット雌性生殖器に及ぼす影響。第 28 回日本トキシコロジー学会学術年会要旨集(東京,2001)

Yoshida, M., Katsuda, S. Takahashi, M., Shimomoto, T., Watanabe, G., Taya, K., Maekawa, A.: Effect of in utero and lactational exposure to low-dose bisphenol A on rat uterine carcinogenesis. 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回研究発表会要旨集(つくば、2001)

吉田 緑、勝田真一、谷本 倫、高橋正

一、下元貴澄、田谷一善、中江 大、黒川雄二、前川昭彦：新生仔期オクチルフェノール曝露時間の長さがラット子宮発がんに与える影響。第 18 回日本毒性病理学会要旨集(東京,2001)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表1 高用量 OP 曝露動物における子宮増殖性病変発生頻度および組織型

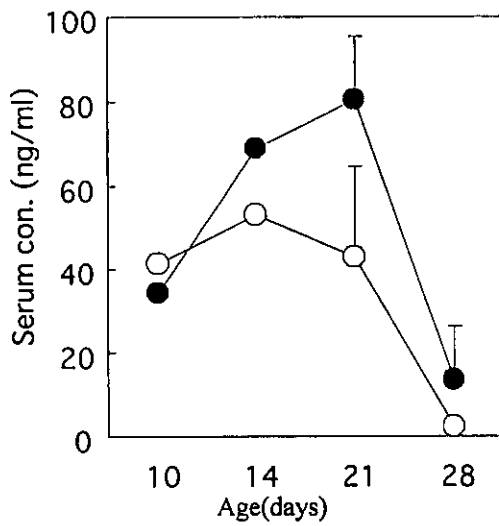
| adenocarcinoma Age (months) | Group | No. of rats | | Hyperplasia | | | Adenocarcinoma | | | Subclassification | | | | of Invasion(c) IV | |
|-----------------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|----|-----|----------------|--------------|----|-------------------|--------------------|-----|----|-------------------------|----|
| | | examined | without lesions | + | ++ | +++ | Total | Total(%) (a) | | | Differentiation(b) | | | | |
| | | | | | | | | G1 | G2 | G3 | I-II | III | IV | | |
| 9 | Control | 6 | 1 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-5 OP-treated | 5 | 3 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-15 OP-treated | 5 | 1 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | Control | 6 | 0 | 1 | 3 | 2 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-5 OP-treated | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 2(40) | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-15 OP-treated | 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1(20) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | Control | 23 | 2 | 3 | 7 | 5 | 15 | 6(26) | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-5 OP-treated | 1 | 1 | 3 | 5 | 9 | 18(64)* | 17 | 1 | 0 | 17 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 0 | | | | | | | | | | | | | | |
| | PND1-15 OP-treated | 22 | 9* | 2 | 2 | 1 | 5* | 8(36) | 1* | 3 | 4* | 1* | 1* | 4* | 4* |
| | 3 | | | | | | | | | | | | | | |

(a), Percentage indicates incidences with numbers of examined animals in parentheses.

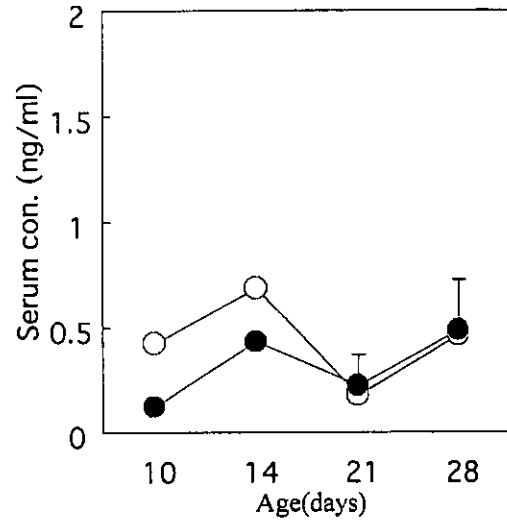
(b), Histopathological grades of uterine adenocarcinomas by tumor differentiation. G1, well-; G2, moderately-; G3, poorly-differentiated.

(c), Degree of invasion of uterine adenocarcinomas. I-II, limited to the uterus; III, invading into the serosa and/or surrounding adnexae; IV, metastasized to distant organs.

*, Significantly different from the control values (P<0.05).



卵胞形成刺激ホルモン(FSH)



黄体形成ホルモン(LH)

図1 大量OP曝露動物の性腺刺激ホルモンの変動(性成熟前)

○:対照群 ●:PNDs1-5群

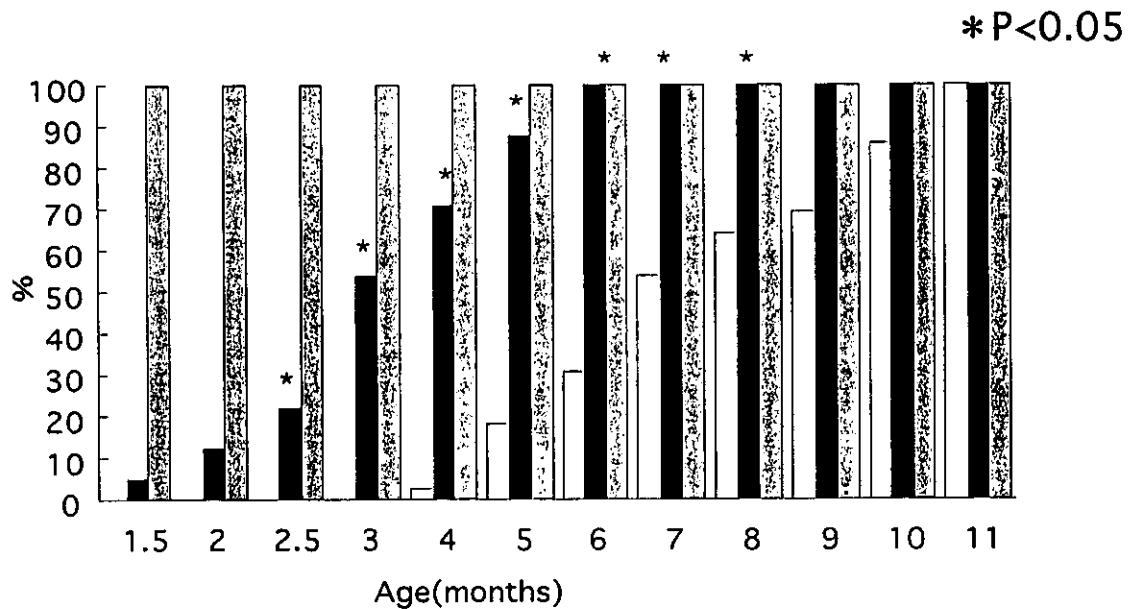
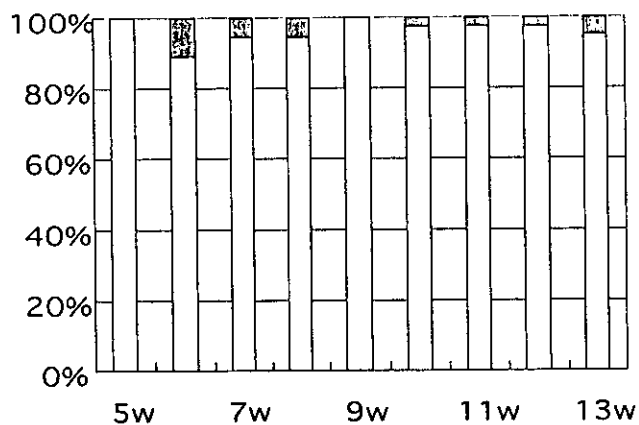
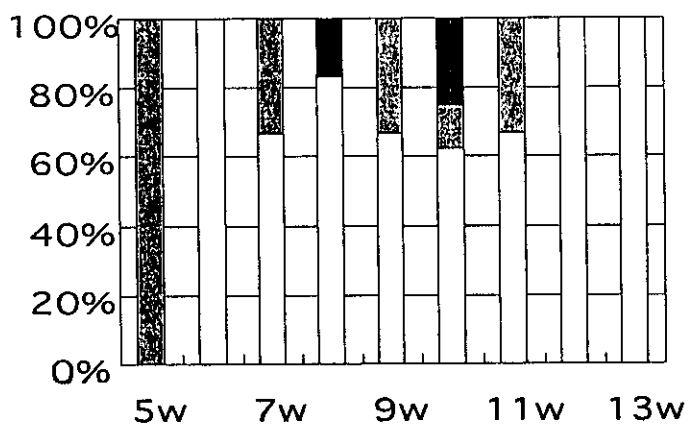


図2 大量OP曝露動物の性周期における持続発情の発生頻度(%)

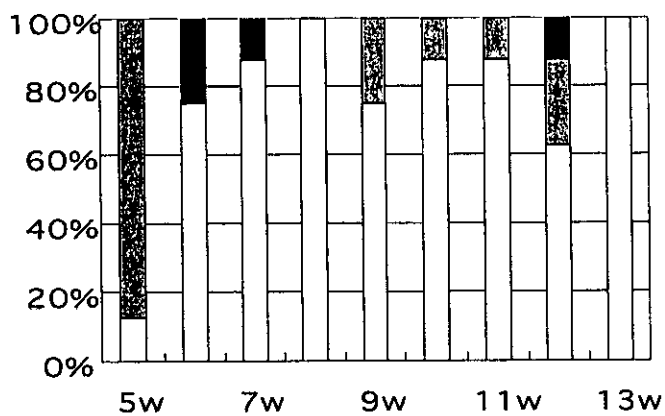
□:対照群 ▨:PNDs1-5群 ■:PNDs1-15群



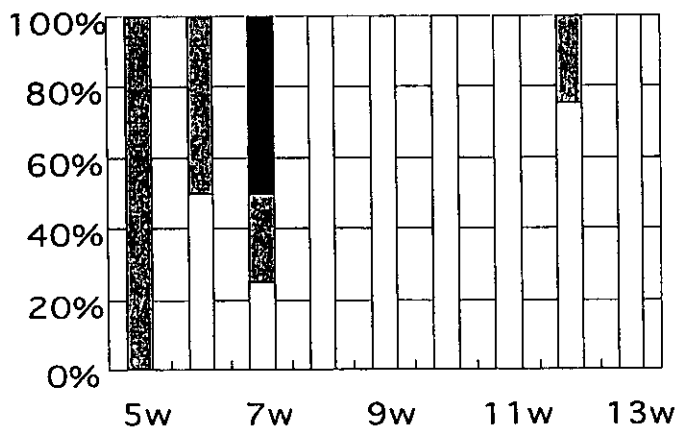
対照群非無処置動物



対照群へ対照群の卵巣を移植

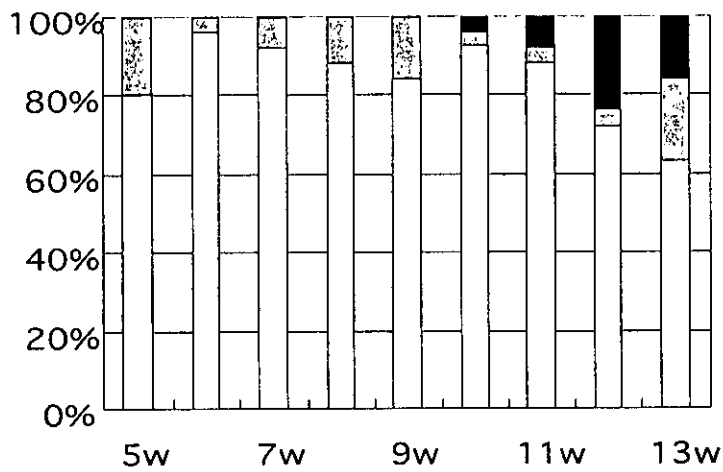


対照群へPNDs1-5群の卵巣を移植

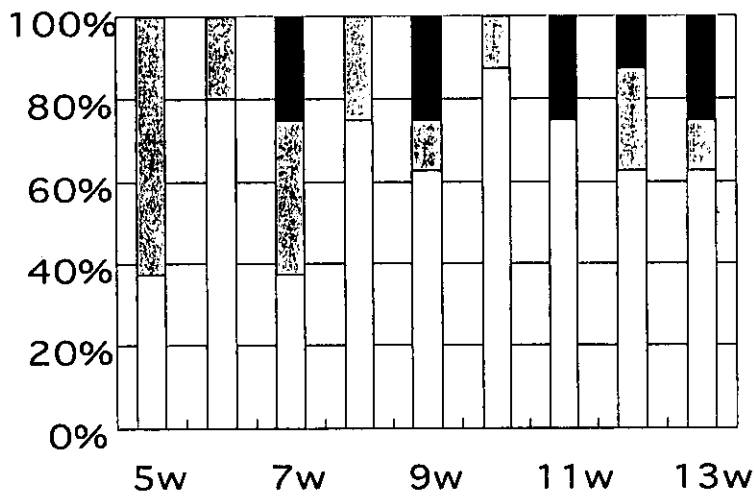


対照群へPNDs1-15群の卵巣を移植

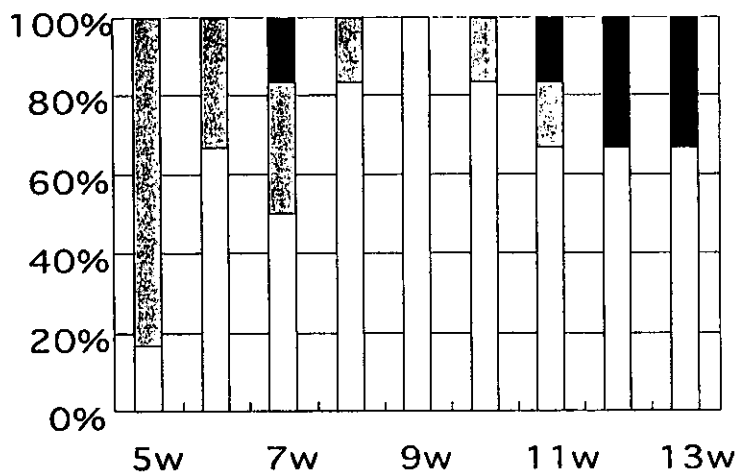
図3 卵巣交換後の性周期の変化 (対照群へ卵巣を移植)



PNDs1-5群
無処置動物



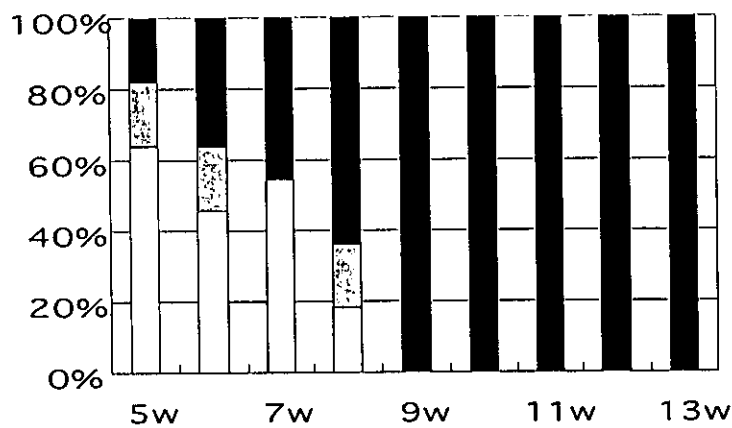
PNDs1-5群へ対照
群の卵巣を移植



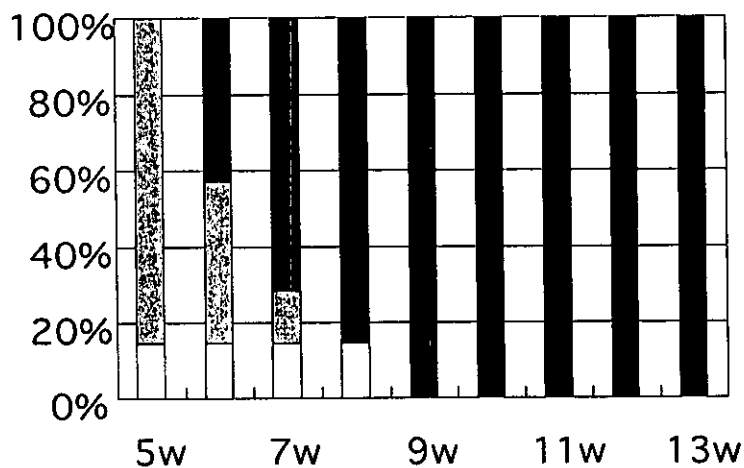
PNDs1-5群へ
PNDs1-5群の卵巣
を移植

図4 卵巣交換後の性周期の変化(PNDs1-5群へ卵巣を移植)

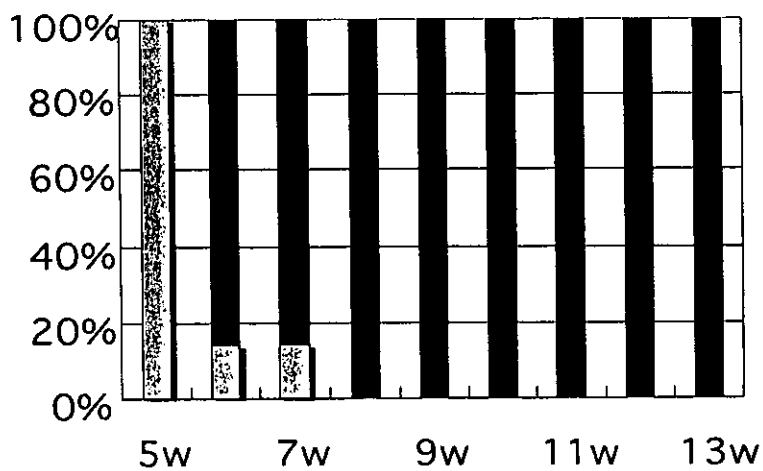
□:4日の正常性周期、▨:不規則な性周期、■:持続発情



PNDs1-15群
無処置動物



PNDs1-15群へ対照
群の卵巣を移植



PNDs1-15群へ
PNDs1-15群の卵巣
を移植

図5 卵巣交換後の性周期の変化(PNDs1-15群へ卵巣を移植)

□:4日の正常性周期、▨:不規則な性周期、■:持続発情



写真1 対照群へPNDs1-15群の卵巣を移植
黄体(矢頭)が観察される。

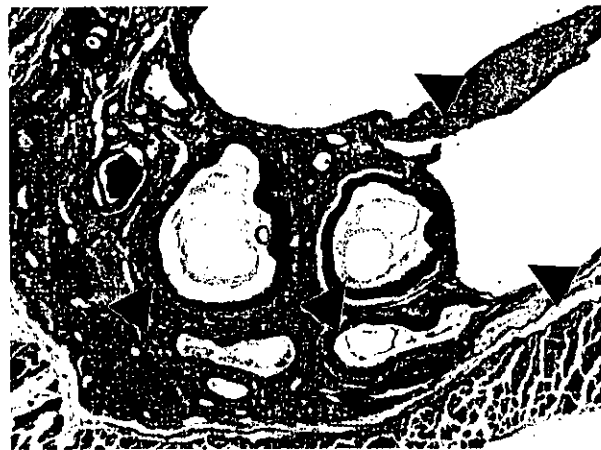


写真2 PNDs1-15群へ対照群の卵巣を移植
嚢胞状の卵胞(矢頭)のみで、黄体は認めら
れない

図6 頸背部皮下移植卵巣の形態

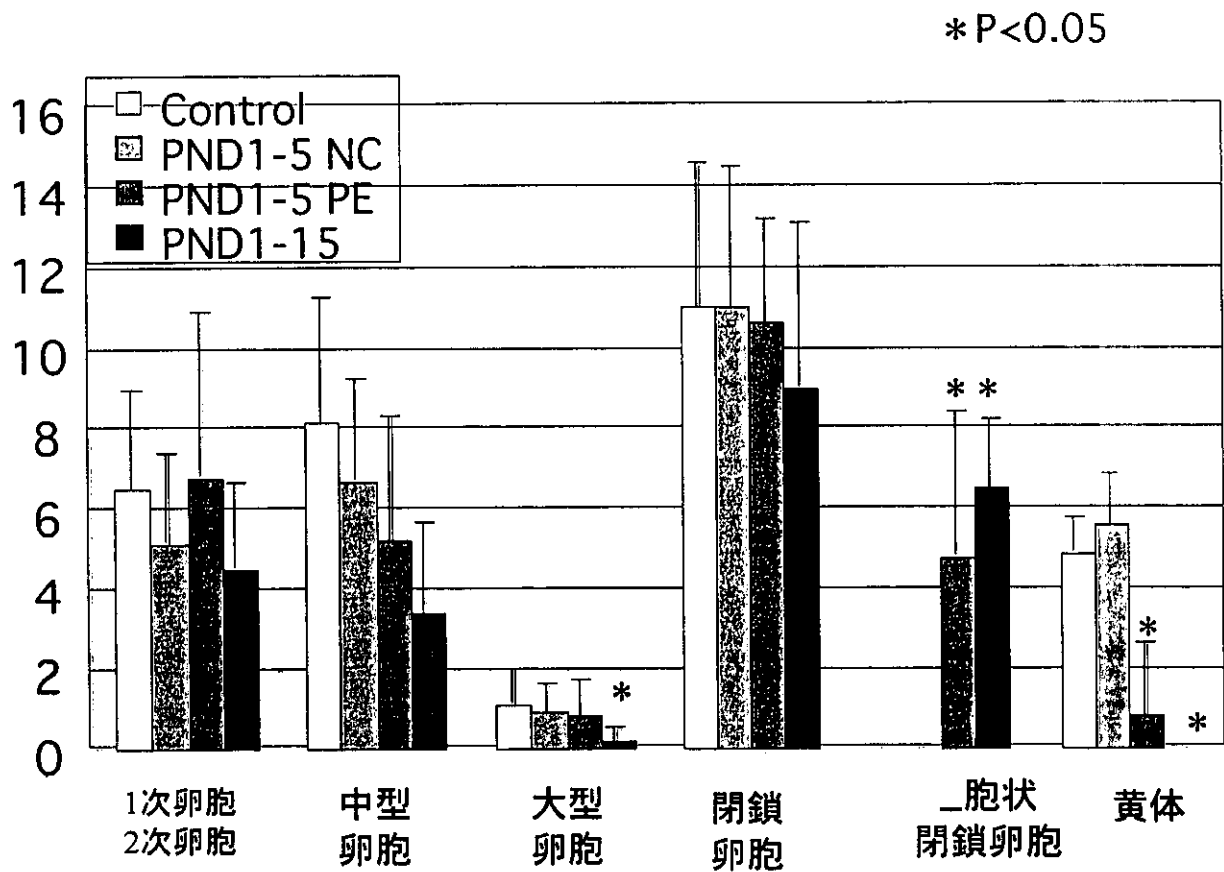


図7 卵胞数および黄体数(卵巣横断面あたりの個数)

NC:正常性周期

PE:持続発情

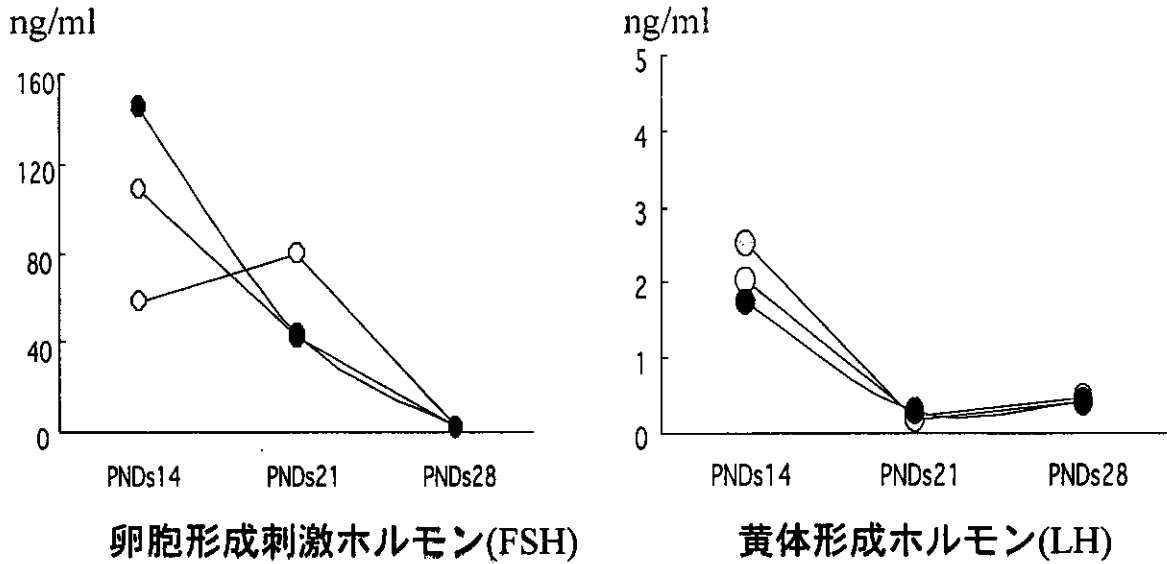


図8 低用量BPA曝露動物の性腺刺激ホルモンの変動(性成熟前)

○:対照群 ●:BPA 0.006mg/kg群 ◐:BPA 6mg/kg群

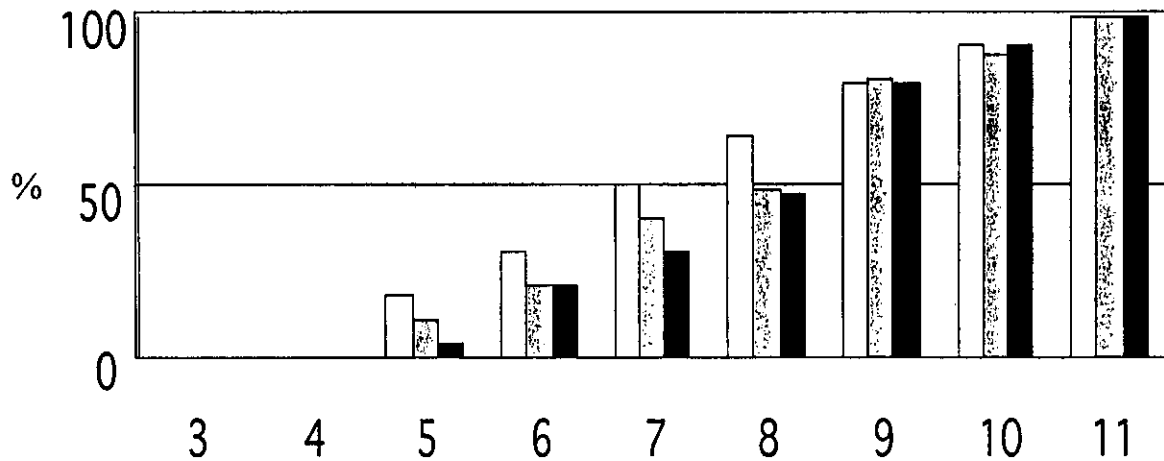


図9 低用量BPA曝露動物の性周期における持続発情の発生頻度(%)

□:対照群 ◐:BPA 0.006mg/kg群 ■:BPA 6mg/kg群

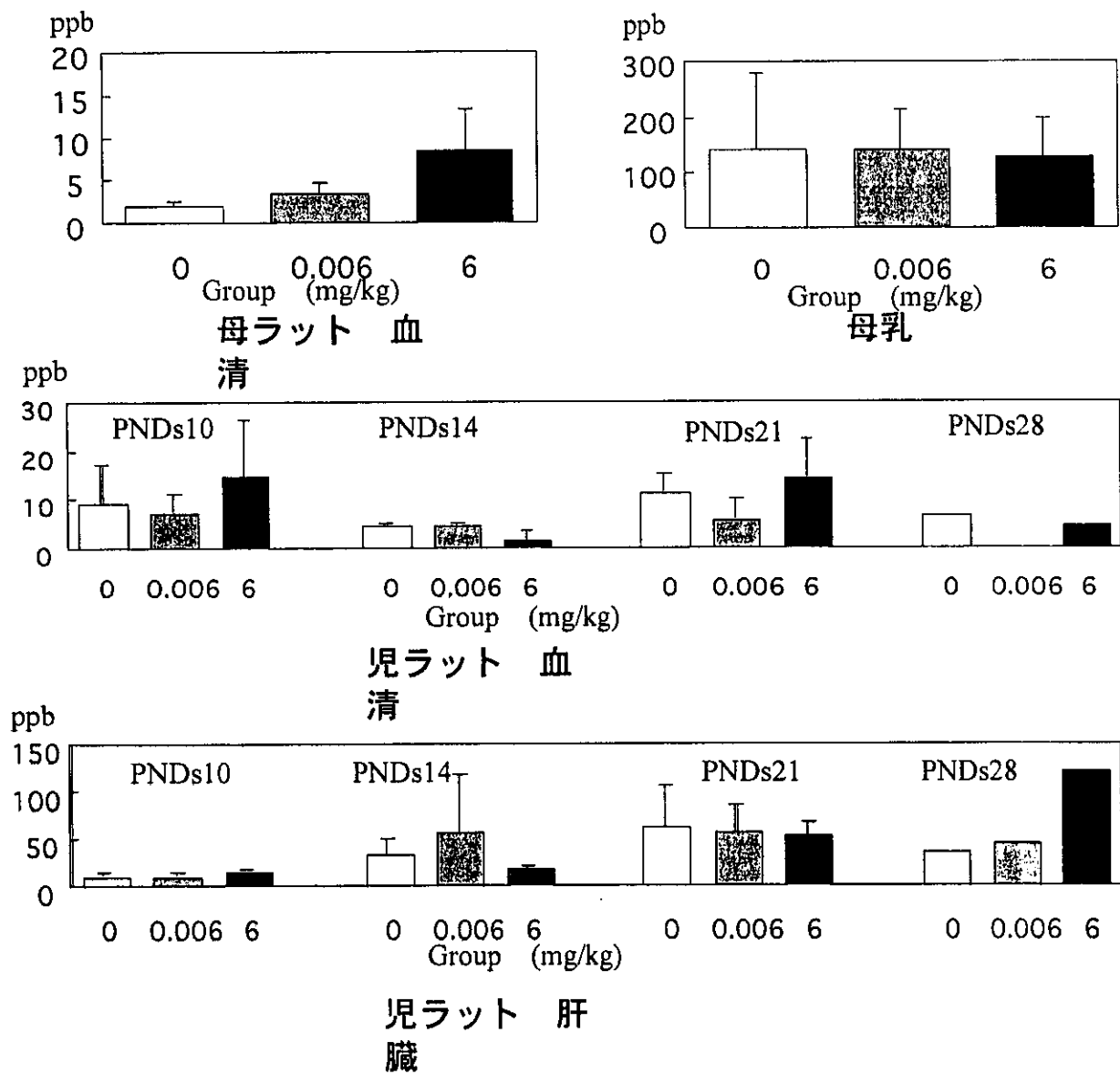


図10 血清・組織中のBPA濃度

PNDs10:10日齢 PNDs14:14日齢、PNDs21:21日齢、PNDs28:28日齢

III 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------------------------|--|-----------|-----------------|------------------|-------|------|---------|
| 菅野 純 | 子宮肥大試験およびハーシュバガー試験：原理 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 49-54 |
| 西原 力 | 酵母を用いたツープリッド試験 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 20-27 |
| 高木 篤也 | 胚幹細胞を用いた検討 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 143-149 |
| 永井 賢司 | 子宮肥大試験-幼若ラット法 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 65-69 |
| 松島 裕子 | 子宮肥大試験-卵巣摘出法 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 54-64 |
| 長尾 哲三 | 胎児期および新生児期暴露-視床下部神経核の構造変化- | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 163-170 |
| 長尾 哲三 | 胎児期および新生児期暴露-生殖行動への影響- | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 179-185 |
| 白井 智之 | 発ガンプロモーション作用の検討 | 井上 達 (監修) | 内分泌攪乱化学物質の生物試験法 | シュブリンガー・フェアラーク東京 | 日本 | 2000 | 199-204 |
| Tohru Inoue, W.D.Pennic(Eds) | Toxicogenomics -a new paradigm of toxicology | | Toxicogenomics | Springer-Verlag | Tokyo | 2003 | 3-11 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------|-------|-----------|------|
| Sai K., Kanno J., Hasegawa R., Trosko JE., Inoue T. | Prevention of the down-regulation of gap junctional intercellular communication by green tea in the liver of mice fed pentachlorophenol | Carcinogenesis | 21(9) | 1671-1676 | 2000 |
| Fujiwara M., Okayasu I., Oritsu M., Komatsu J. | Significant increase in prostaglandin E-main urinary metabolite by laxative administration. comparison with | Digestion | 61 | 201-6 | 2000 |

| | | | | | |
|--|--|--|-------|---------------|------|
| Yoshitsugu M., Kato Y. Bandoh T., Toyoshima H., Kase Y. Sugihara K., Kanno J., Hayashi Y | ulcerative colitis. | | | | |
| Iwama T., Kamikawa J., Higuchi T., Yagi K., Matuzaki T., <u>Kanno</u> J., Mackawa A., | Development of invasive adenocarcinoma in a long-standing diverted ileal J-pouch for ulcerative colitis ; Report of a case. | Dis Colon Rectum. | 43 | 101-104 | 2000 |
| <u>Jun Kanno</u> , Lesley Onyon, Joseph Haseman, Penelope Fenner-Crisp, John Ashby, and William Owens | The OECD Program to Validate the Rat Uterotrophic Bioassay to Screen Compounds for in Vivo Estrogenic Responses: Phase I | Environment al Health Perspectives | 109 | 785-794 | 2001 |
| B.-I. Yoon, Y. Hirabayashi, T. Kaneko, Y. Kodama, J. <u>Kanno</u> , J. Yodoi, D.Y.Kim, T. Inoue | Transgene Expression of Thioredoxin (TRX/ADF) Protects Against 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin(TCDD)- Induced Hematotoxicity | Arch. Environ. Contam. Toxicol | 41 | 232-236 | 2001 |
| Byung-Il Yoon, Yoko Hirabayashi, Yukio Ogawa, <u>Jun</u> <u>Kanno</u> , Tohru Inoue. Toyozo kaneko | Hemopoietic cell kinetics after intraperitoneal single injection of 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) in mice | Chemosphere | 43 | 819-822 | 2001 |
| Hirabayashi Y. Matsuda M, Aizawa S, Kodama Y, <u>Kanno</u> J, Inoue T | Serial transplantation of p53-deficient hemopoietic progenitor cells to assess their infinite growth potential | Experimental Biology and Medicine | 227 | 474-479 | 2002 |
| <u>Kanno J.</u> , Kato H., Iwata T., Inoue T., | Phytoestrogen-low diet for endocrine disruptor studies | J Agricultural and Food Chemistry. | 50 | 3883- 3885 | 2002 |
| M Utsuyam, J <u>Kanno</u> , T Inoue, K Hirokawa | Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effects of diethylstilbestrol on the immune functions in mice | Toxicology Letters | 135 | 145-153 | 2002 |
| Chiaki Kato, Satoshi Kitajima, Yumiko Saga, <u>Jun Kanno</u> , Ikuo Horii and Tohru Inoue | Assessment of quantitative dual- parameter flow cytometric analysis for the evaluation of testicular toxicity using cyclophosphamide and ethinylestradiol- treated rats. | J. Toxicological Sciences | 27 | 87-96 | 2002 |
| Yoon BI, Hirabayashi Y., Kawasaki Y, Kodama Y, Kaneko T., <u>Kanno J.</u> , Kim DY, Fujii-Kuriyama Y., Inoue T., | Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene-induced hematotoxicity | Toxicol Sci | 70 | 150-156 | 2002 |
| 菅野 純 | 内分泌かく乱化学物質試験法—スク リーニング試験法、測定法、毒性試 験 In vivo 系を用いた暴露試験による評 価 | 日本臨床 | 58 | 121-127 | 2000 |
| J. Nishikawa, K. Saito, M. Sasaki, Y. Tomigahara, T. <u>Nishihara</u> | Molecular Cloning and Functional Characterization of a Novel Nuclear Receptor. Similar to an Embryonic Benzoate Receptor BXR. | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 277 | 209-215 | 2000 |
| T. Nishihara, J. Nishikawa, T. Kanayama, F. | Estrogenic Activities of 517 Chemicals by Yeast Two-Hybrid Assay. | J. Health Sci. | 46(4) | 282-298 | 2000 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------------------|-----|---------|------|
| Dakeyama, K. Saito, M. Imagawa, S. Takatori, Y. Kitagawa, S. Hori, H. Utsumi | | | | | |
| 川越保徳、福永勳、西川淳一、西原力 | 酵母 Two-Hybrid 法を用いた処理場浸出水のエストロン様活性の測定 | 用水と排水 | 42 | 787-792 | 2000 |
| 川越保徳、福永勳、西川淳一、西原力 | 酵母 Two-Hybrid システムによるエストロゲン様活性測定法の簡便化に関する検討 | 環境化学 | 10 | 65-72 | 2000 |
| 西川淳一、今川正良、西原力 | 内分泌攪乱物質の核内ホルモン受容体に対する影響 | 実験医学 | 18 | 731-736 | 2000 |
| 白石不二雄、白石寛明、西川淳一、西原力、森田昌敏 | 酵母 Two-Hybrid System による簡便なエストロゲンアッセイ系の開発 | 環境化学 | 10 | 57-64 | 2000 |
| 黒木広明、米倉さゆり、迫田智子、藤野恭子、中岡ひとみ、荒牧弘範、古賀信幸、西川淳一、西原力 | 酵母 Two-hybrid 法による PCB 水酸化体及び PCDF 水酸化体のエストロゲン様物質としての評価 | 福岡医学雑誌 | 92 | 158-166 | 2001 |
| 白石不二雄、白石寛明、西川淳一、曾家義博、佐野友春、彼谷邦光、西原力、森田昌敏 | 酵母を用いたエストロゲン・アンタゴニストアッセイ系の開発と有機スズへの応用 | 環境化学 | 11 | 65-73 | 2001 |
| M Yasui, S Shibasaki, K Kuroda, M Ueda, N Kawada, J Nishikawa, T Nishihara, A Tanaka | An arming yeast with the ability to entrap fluorescent 17 β -estradiol on the cell surface | Appl Microbiol Biotechnol | 59 | 329-331 | 2002 |
| Saitoh, T Umemura, Y Kawasaki, J Momma, Y Matsushima, K Sakemi, K Isama, S Kitajima, Y Ogawa, R Hasegawa, T Suzuki, M Hayashi, T Inoue, Y Ohno, T Sofuni, Y Kurokawa and M Tsuda | Toxicity study of a rubber antioxidant, mixture of 2-mercaptomethyl benzimidazoles, by repeated oral administration to rats. | Food and Chemical Toxicology, | 37 | 777-787 | 1999 |
| 関田清司、梅村隆志、斎藤 実、小川幸夫、上野克典、金子豊蔵、内田雄幸、松島裕子、川崎 靖、井上 達 | F344 ラットによるケーロー色素の 90 日間反復混餌投与毒性試験 | 食品衛生学雑誌 | 43 | 148-154 | 2002 |
| 関田清司、梅村隆志、斎藤 実、小川幸夫、上野克典、金子豊蔵、内田雄幸、松島裕子、川崎 靖、黒川雄二、井上 達 | F344 ラットによるフクロノリ抽出物の 90 日間反復混餌投与毒性試験 | 食品衛生学雑誌 | 43 | 96-101 | 2002 |
| Haraguchi S. | Transcriptional regulation of <i>Mesp1</i> and | Mechanisms | 108 | 59-69 | 2001 |

| | | | | | |
|---|---|--|-----|-----------|------|
| Kitajima S., Takagi A., Takeda H., Inoue T. and Saga Y | <i>Mesp2</i> genes: Differential usage of enhancers during development. | of Development | | | |
| Takahashi, Y., Koizumi Ken-ichi, Takagi A., Kitajima S., Inoue T., Koseki H. and Saga Y | Mesp2 initiates somite segmentation through the Notch signalling pathway | Nature genetics. | 25 | 390-396 | 2000 |
| Kitajima S., Takagi A., Inoue T. and Saga Y. | Mesp1 and Mesp2 are essential for the development of cardiac mesoderm | Development | 127 | 3215-3226 | 2000 |
| Saga Y., Miyagawa-Tomita S., Takagi A., Kitajima S., Miyasaki J and Inoue T. | MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube | Development | 126 | 3437-3447 | 1999 |
| Nagao T., Saitoh Y., Yoshimura S., | Possible mechanism of congenital malformations induced by exposure of mouse preimplantation embryos to mitomycin C | Teratology | 61 | 248-261 | 2000 |
| Nagao T., Ohta R., Marumo H., Shindo, T., Yoshimura S. and Ono H. | Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. | Reproductive Toxicology | 14 | 513-532 | 2000 |
| Nagao, T., Saito, Y., Usumi, K., Nakagomi, M., Yoshimura, S. and Ono, H | Disruption of the reproductive system and reproductive performance by administration of nonylphenol to newborn rats. | Human & Experimental Toxicology | 19 | 284-296 | 2000 |
| T Nagao and S Yoshimura | Oral administration of clomiphene to neonatal rats causes reproductive tract abnormalities | Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis | 21 | 213-221 | 2001 |
| T Nagao, K Wada, H Marumo, S Yoshimura, H Ono | Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study | Reproductive toxicology | 15 | 293-315 | 2001 |
| Nagao, T., Yoshimura, S., Saito, Y., Nakagomi, M., Usumi, K. and Ono H | Reproductive effects in male and female rats from neonatal exposure to <i>p</i> -octylphenol | Reproductive Toxicology | 15 | 683-692 | 2001 |
| Nagao, T., Yoshimura, S., Saito, Y., Nakagomi, M., Usumi, K., Ono, H | Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. | Reproductive Toxicology | 15 | 399-411 | 2001 |
| Nakagomi, M., Suzuki, E., Usumi, K., Saitoh, Y., Yoshimura, S., Nagao, T., Ono, H.: | Effects of endocrine disrupting chemicals on the microtubule network in Chinese hamster V79 cells in culture and in Sertoli cells in rats | Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis | 21 | 453-462 | 2001 |
| M Kuwagata, S Yoshimura, T Nagao | Reproductive effects of early neonatal exposure to genistein in wistar rats | Congenital Anomalies | 41 | 338-339 | 2001 |
| Takeyoshi M. Anai S, Shinoda K. | Hepatic $\alpha_2\mu$ -globulin mRNA levels and diethylstilbestrol-associated testicular atrophy in rats. | Reprod Toxicol. | 14 | 355-357 | 2000 |
| Takeyoshi M. Anai S, Shinoda K | Changes in serum $\alpha_2\mu$ -globulin levels in male rats given diethylstilbestrol (DES) and their applicability to a screening test | Arch. Toxicol. | 74 | 48-53 | 2000 |

| | | | | | |
|---|---|--|-----|----------|------|
| | for endocrine-disrupting chemicals | | | | |
| Takeyoshi M. Sawaki M, Noda S. Muroi T. Yamasaki K | Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonist on ovarian and uterine weights in immature female rats | Reprod Toxicol. | 16 | 367-369 | 2002 |
| Yamasaki K. Takeyoshi M. Noda S. Takatsuki M. | Changes of serum alpha 2u-globulin in the subacute oral toxicity study of ethynyl estradiol and bisphenol A based on the draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline No. 407'. | Toxicology | 176 | 101-112 | 2002 |
| 小泉睦子、大野泰雄、 広瀬雅雄、江馬 眞、 井上 達、長谷川隆一 | DINP の毒性評価と耐容 1 日摂取量の算定 | 日本食品化学学会誌 | 9 | 39-45 | 2002 |
| Nagao, T., Wada, K., Marumo, H., Yoshimura, S., Ono. | Reproductive effect of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study | Reproductive Toxicology | 15 | 293-315 | 2001 |
| Kuwagata, M., Yoshimura, S., Nagao, T | Reproductive effects of early neonatal exposure to genistein in Wistar rats | Congenital Anomalies | 41 | 338-339 | 2001 |
| Makiko Kuwagata, Yoshiaki Saito, Kenji Usumi, Hiroshi Ono, and Tesuji Nagao | Disruption of brain development in male rats exposed prenatally to 5-bromo-2'-deoxyuridine | Congenital Anomalies | 41 | 312-320 | 2001 |
| T Nagao, S Yoshimura, Y Saito, M Nakagomi, K Usumi, H Ono | Reroductive effect in male and female rats from neonatal exposure to p-octylphenol | Reproductive Toxicology | 15 | 683-692 | 2001 |
| T Nagao, S Yoshimura, Y Saito, M Nakagomi, K Usumi, H Ono | Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein | Reproductive Toxicology | 15 | 399-411 | 2001 |
| M Nakagomi, E Suzuki, K Usumi, Y Saitoh, S Yoshimura, T Nagao, H Ono | Effects of endocrine disrupting chemicals on the microtubule network in Chinese hamster V79 cells in culture and in sertoli cells in rats | Teratogenesis , Carcinogenesis , Mutagenesis | 21 | 453-462 | 2001 |
| T Nagao, Y Saito, K Usumi, S Yoshimura, H Ono | Low-dose bisphenol A dose not affect reproductive organs in estrogen sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage | Reproductive Toxicology | 16 | 123-130 | 2002 |
| T Nagao, S Yoshimura, Y Totsuka and K Wakabayashi | Maternal and developmental toxicity in mice by aminophenylnorharman, formed from norharman and aniline | Human & Experimental Toxicology | 21 | 147-151 | 2002 |
| Kato, K., Takahashi, S., Cui, L., Toda, T., Suzuki, S., Futakuchi, M., Sugiura, S., Shirai, T. | Suppressive effects of dietary genistin and daidzin on rat prostate carcinogenesis. | Jpn. J. Cancer Res. | 91 | 786-791, | 2000 |
| Yaono, M., Tamano, S., Mori, T., Kato, K., Imaida, K., Asamoto, M., Shirai, T. | Lobe specific effects of testosterone and estrogen on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced rat prostate carcinogenesis | Cancer Letters. | 150 | 33-40 | 2000 |
| Ito, N., Imaida, K., | Early detection of carcinogenic substances | Mutation | 462 | 209-217 | 2000 |

| | | | | | |
|---|---|---|---------|-----------|------|
| Asamoto. M., <u>Shirai, T.</u> | and modifiers in rats. | Research. | | | |
| <u>Shirai, T.</u> , Takahashi, S., Cui, L., Futakuchi, M., Kato, K., Tamano, S., Imaida, K. | Experimental prostate carcinogenesis -rodent models- | Mutation Research. | 462 | 219-226 | 2000 |
| H Akaza, S Tsukamoto, T Morita, A Yamauchi, M Onozawa, T Shimazui, Y Ideyama and <u>T Shirai</u> | Promoting effects of antiandrogenic agents on rat ventral prostate carcinogenesis induced by 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl(DMAB) | Prostate Cancer and Prostatic Diseases | 3 | 115-119 | 2000 |
| Makoto Asamoto, Naomi Hokaiwado, Young-Man Cho, Satoru Takahashi, Yoshihisa Ikeda, Katsumi Imaida, <u>Tomoyuki Shirai</u> | Prostate carcinomas developing in transgenic rats with SV40 T antigen expression under probasin promoter control are strictly androgen dependent | Cancer Research | 61 | 4693-4700 | 2001 |
| Toshio Mori, Katsumi Imaida, Seiko Tamano, Masashi Sano, Satoru Takahashi, Makoto Asamoto, Masazumi Takeshita, Hiroshi Ueda, <u>Tomoyuki Shirai</u> | Beef tallow, but not perilla or corn oil , promotion of rat prostate and intestinal carcinogenesis by 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl | Jpn, J. Cancer Res. | 92 | 1026-1033 | 2001 |
| K Imaida, S Tamano, K Kato, Y Igeda, M Asamoto, S Takahashi, Z Nir, M Murakoshi, H Nishin and <u>T Shira</u> | Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis | Carcinogenesis | 22 | 467-472 | 2001 |
| M Futakuchi, JL Cheng, M Hirose, N Kimoto, YM Cho, T Iwata, M Kasai, S Tokusome, <u>T Shirai</u> | Inhibition of conjugated fatty acids derived from safflower or perilla oil of induction and development of mammary tumors in rats induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) | Cancer Letters | 178 | 131-139 | 2002 |
| M Hirose, A Nishikawa, M Shibusaki, T Imai, <u>T Shirai</u> | Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats | Environmental and Molecular Mutagenesis | 39 | 271-278 | 2002 |
| M Asamoto, N Hokaiwado, YM Cho, <u>T Shirai</u> | Effects of genetic background on prostate and taste bud carcinogenesis due to SV40 T antigen expression under probasin gene promoter control | Carcinogenesis | 23 | 463-467 | 2002 |
| M Futakuchi, M Hirose, K Imaida, S Takahashi, K Ogawa, M Asamoto, T Miki, and <u>T Shirai</u> | Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine-induced colon carcinogenesis by 1-O-hexyl-2,3,5-trimethylhydroquinone after initiation with 1,2-dimethylhydrazine in F344 rats | Carcinogenesis | 23 | 283-287 | 2002 |
| <u>T Shirai</u> , K Kato, M Futakuchi, S Takahashi, S Suzuki, K Imaida, M Asamoto | Organ differences in the enhancing potential of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine on carcinogenicity in the prostate, colon and pancreas | Mutation Research | 506-507 | 129-136 | 2002 |

| | | | | | |
|---|---|---|-----|---------------|------|
| H Takagi, K Mitsumori, H Onodera, M Nasu, T Tamura, K Yasuhara, K Takegawa, M Hirose | Improvement of a two-stage carcinogenesis model to detect modifying effects of endocrine disrupting chemicals on thyroid carcinogenesis in rats | Cancer Letters | 178 | 1-9 | 2002 |
| Iwasaka T, Umemura S, Miyajima K, Shoda T, Takahashi A, Kakimoto K, Koizumi H, Miyakawa Y, Osamura RY | Lack of prolactin (PRL) mRNA expression in estrogen-treated rat mammary glands | J Toxicol Pathol | 13 | 151-157 | 2000 |
| Hua Shu Jin, Umemura S, Iwasaka T, Osamura RY | Alterations of myoepithelial cells in the rat mammary gland during pregnancy, lactation and involution, and after estradiol treatment | Pathology international | 50 | 384-391 | 2000 |
| Osamura RY, Iwasaka T, Umemura S | Endocrin System and Endocrine Disrupting Chemicals (EDC s), | J Toxicol Pathol | 14 | 59-64 | 2001 |
| 梅村しのぶ、関戸 康友、伊藤仁、熊 木伸枝、徳田裕、 田島知郎、長村義 之 | ホルモンレセプターの免疫組織学的評 価について | 乳癌の臨床 | 17 | 502-503 | 2002 |
| Yoshida M., Katsuda S., Takenaka A., Watanabe G., Taya K. and Mackawa A | Effects of neonatal exposure to a high- dose p-tert-octylphenol on the male reproductive tract in rats. | Toxicology Letters | 121 | 21-33 | 2001 |
| Yoshida, M., Katsuda, S. and Maekawa, A. | Effects of endocrine disrupting chemicals with estrogenic activity on the female reproductive system in rats | Journal of Toxicologic Pathology, | 14 | 83-86 | 2001 |
| CB Herath, G Watanabe, S katsuda, M Yoshida, A Suzuki, K Taya | Exposure of neonatal female rats to p-tert- octylphenol disrupts afternoon surges of lutinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin secretion, and interferes with sexual receptive behavior in adulthood. | Biology of Reproduction | 64 | 1216- 1224 | 2001 |
| Shimomoto, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Maekawa, A | Sebaceous gland metaplasia in a mammary fibroadenoma developing in a female Donryu rats. | Journal of Toxicologic Pathology, | 15 | 73-77 | 2002 |
| Katsuda, S., Yoshida, M., Kuroda, H., Takahashi, M., Kurokawa, Y., Watanabe, G., Taya, K., Maekawa, A | Uterine adenocarcinoma in N-ethyl-N ⁺ - nitro-N-nitrosoguanidine -treated rats with high-dose exposure to p-tert-octylphenol during adulthood. | Japanese Journal of Cancer Research. | 93 | 1179-124 | 2002 |
| M Yoshida, a Takenaka, S Katsuda, Y Kurokawa, A Maekawa | Neonatal exposure to p-tert-octylphenol causes abnormal expression of estrogen receptor α and subsequent alteration of cell proliferating activity in the developing Donryu rat uterus | Toxicologic Pathology | 30 | 357-364 | 2002 |
| M Yoshida, t Kitani a Takenaka, K Kudoh, S Katsuda, K Taya, Y Kurokawa, a Maekawa | Lack of effects of oxolinic acid on spermatogenesis in young adult and aged wistar rats | Food and Chemical Toxicology | 40 | 1815- 1825 | 2002 |
| M Yoshida, S | Induction of different types of uterine | Carcinogens | 23 | 1745- | 2002 |