

生命環境研究部門

井口泰泉（教授）

1) 専門領域：内分泌学, 分子生物学, 生殖生物学, 環境科学

2) 研究課題：

- a) 周生期のマウスに対する性ホルモンの組織不可逆化誘導機構に関する研究
- b) オオミジンコの性決定機構の解明
- c) ミジンコの生殖様式の解明
- d) 爬虫類の温度依存性性分化機構の解明
- e) エストロゲン応答に対する魚の種差の解析および精巣卵誘導機構の解明
- f) 核内受容体の分子進化の解析
- g) アンドロゲン受容体遺伝子による雄性形質発現の分子機構の解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 周生期のマウスに対する性ホルモンの組織不可逆化誘導機構に関する研究：マウスの子宮および膣はエストロゲン（女性ホルモン）の標的器官であり、エストロゲンに依存して細胞増殖および細胞分化を示す。しかし、生後 3 日以内（臨界期）にエストロゲンの投与を受けたマウスの膣は、エストロゲン非依存的に細胞増殖を続け、腫瘍化へと向かう。内分泌かく乱物質の周生期での影響を調べる良いモデル系となると考えられる。膣では臨界期のエストロゲン投与により、上皮成長因子(EGF)ファミリーの遺伝子発現が継続し、**erbB** および **EGF** 受容体がリン酸化し、エストロゲン受容体 α の **AF1** 領域もリン酸化しており、細胞増殖因子発現のオートループが形成されていることを明らかにしている。出生直後の非芳香化アンドロゲンの **5 α -ジヒドロテストステロン**投与によっても、マウス膣上皮のエストロゲン非依存の増殖が起こる。エストロゲン受容体 α ノックアウトマウスを用いた研究から、臨界期でのエストロゲンやアンドロゲン投与による膣上皮のエストロゲン非依存の不可逆的増殖にはエストロゲン受容体 α が不可欠であることも明らかにした。また、**Wnt** シグナルや、**Pten/PI3K/Akt** 経路の生殖器官での機能について、主に遺伝子改変マウスなどを使って解析している。さらに、不可逆的細胞増殖の分子的背景を明らかにするために、遺伝子のメチル化を標的に研究を進めている。
- b) オオミジンコの性決定機構の解明：水質や環境化学物質の影響を調べるのに汎用されているオオミジンコは、単為生殖によりメスがメスを産んで増殖する。しかし、餌不足、混雑および短日などの環境の変化によりオスを産み、生まれたオスとメスが交尾して乾燥に耐えられる耐久卵を産む。耐久卵は新たに水が入るとメスに発生

する。オオミジンコは 1 週間程度で成体になり 3 日毎に産仔する。また、体が透明であり、卵はシャーレの中でも発生する。また、我々が中心となってオオミジンコから多くの ESTs を得ている。オオミジンコのゲノムコンソーシアムにも協力しており、ゲノム解析の終了も近い。農薬（昆虫成長制御剤、植物保護剤）として用いられる幼若ホルモン類似物質がオオミジンコの卵形成の特定の時期に特定の濃度で曝露すると 100% オスを産むことを見出している。オオミジンコのオスに関連した遺伝子を探索し、雌雄で発現の差がある遺伝子 *Dsx* 遺伝子を見出した。オオミジンコでは遺伝子導入手法も確立されていなかったために、オオミジンコの卵に遺伝子を導入する手法を確立し、幼若ホルモン曝露によりオスになる卵に *Dsx* 遺伝子のダブルストランドを用いて RNA 干渉法を行い、発現量を下げたところ、第一触角はメスタイプを示し、精巢の分化は起こらず卵巣が発達した。さらに、*Dsx* 遺伝子を雌に発生する卵にマイクロインジェクションしたところ、第一触角が伸長し、オスタイプの表現形が形成されたことから、オオミジンコの雄の分化には *Dsx* 遺伝子の発現が必須であることを証明した。また、オオミジンコおよびミジンコの幼若ホルモン受容体をクローニングし、Met と SRC のヘテロダイマーであることを見出した。さらにマイクロアレイを用いて幼若ホルモン応答遺伝子を探索している。また、ミジンコの脱皮ホルモン合成系・分解系および幼若ホルモン合成系に関与する酵素の遺伝子のクローニングを行っている。また、人工気象器を用いて、日長、温度、餌などの条件を変え、雄を産仔する環境条件を検討している。

- c) ミジンコの生殖様式の解明：ミジンコは環境の変化に応じて単為生殖と有性生殖を使い分けている。単為生殖では、第 1 減数分裂後期に分裂が停止した後スキップし、第 2 減数分裂に相当する分裂のみが起こることを明らかにした。この減数しない減数分裂の特徴を探るため、紡錘糸を構成する α チューブリン、中心体を構成する γ チューブリンの免疫染色を行った。その結果、中心体のない樽型の紡錘体が観察された。さらに、 γ チューブリンは中心体があるはずの両極ではなく紡錘糸上の両極側に寄って広く分布していた。単為発生卵では、卵割（体細胞分裂）が開始すると典型的な紡錘型の紡錘体が見られるようになるため、それまでの間に中心体が形成（再生）されることになる。一方、有性生殖では、第 1 減数分裂中期または後期で受精を待ち、受精後に第 1 分裂が完了し減数すると考えられているが、実際の受精のタイミングや減数分裂の詳細は明らかではない。組織形態学的解析から、第 1 減数分裂は卵巣卵で起こり、産卵後の卵において第 2 減数分裂が起こっていることがわかった。受精については、産卵直後の卵内にて侵入した精子が確認できたことから、第 1 減数分裂のいずれかの段階で起こることは確認された。このミジンコの生殖機構の分子メカニズム解明のため、遺伝子の機能解析手法の開発に着手した。まず、初期胚に対してマイクロインジェクションが行えるよう条件検討を行った。その結果、マイクロインジェクションを用いた RNA 干渉法の確立に成功し、現在は人工制限酵素 TALEN を用いた突然変異体の作出に取り組んでいる。並行して、作出の

見込まれる変異体系統の維持に役立つ単為発生卵の凍結保存技術の確立を目指した研究を進めている。

- d) 爬虫類の温度依存性性分化機構の解明：爬虫類の中には温度によって性が決定する種類（ワニ、大部分のカメ、一部のトカゲ）がいる。しかし、性染色体に依存しない温度依存性性決定機構の分子メカニズムは解明されていない。性決定には温度よりもエストロゲンの作用が強いことから、エストロゲンを含む性ホルモン受容体に着目して研究を進めている。アメリカワニは卵を 30 度で孵卵すると 100%メスに、33 度で孵卵すると 100%オスになるという温度依存性性分化を示す。温度よりもエストロゲンの作用が強く、オスになる 33.5 度で孵卵してもエストロゲンやエストロゲン作用を持つ農薬などを塗付するとメスに発生する。この温度依存性性分化のメカニズムを解明するための一歩として、温度依存性性分化時期の胚を用いて性分化関連遺伝子の発現を調べ、発生ステージが進むにつれてオスでは AMH（抗ミュラー管ホルモン）遺伝子、メスではアロマターゼ遺伝子の発現が増加することを見出した。また、温度を感知すると思われる複数の TRP の遺伝子をアメリカワニからクローニングし、アフリカツメガエル卵に導入し、パッチクランプ法により感受する温度を調べている。
- e) エストロゲン応答に対する魚の種差の解析および精巣卵誘導機構の解明：化学物質の内分泌かく乱作用の研究を開始した時点では、化学物質のエストロゲン作用と水生生物への化学物質の影響に焦点が当てられていた。イギリスの河川では下水処理場からのエストロゲンおよびエストロゲン類似物質によるコイ科のローチの精巣卵が 1985 年頃から問題になっていた。化学物質のエストロゲン作用を簡便に、しかも正確に把握するために、魚類を含む水生生物からエストロゲン受容体遺伝子を単離して機能解析すること、さらにエストロゲンで誘起されるオスでの精巣卵誘導機構を解明することを目指している。エストロゲン類似活性を持つ化学物質の作用を調べるためにはどの魚種を試験魚とすれば良いかを明らかにするために、ニジマスの幼若個体、コイ、ローチ、トゲウオ、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノーおよびメダカの雄の成魚を用いて、2 ng/L および 10 ng/L の合成エストロゲン（エチニルエストラジオール）に 1 週間曝露し、ビテロゲニン遺伝子の発現量を解析し、ニジマスが最も反応が良く、コイが最も反応が悪いことを明らかにした。さらに、これらの魚種からエストロゲン受容体遺伝子をクローニングし、簡便に化学物質のエストロゲン作用を検出できるレポーターアッセイ系を確立して、天然のエストロゲン、各種合成エストロゲンおよびエストロゲン作用を有する化学物質のエストロゲン作用の強さを比較している。また、メダカを用いて、3 種類あるエストロゲン受容体サブタイプのそれぞれの機能を解析する研究を開始している。メダカの雄の成魚を用いて、エストロゲンの影響で誘発される精巣卵のマーカー遺伝子として、卵膜タンパクをコードする Zp5 遺伝子が有用であることを明らかにした。さらに、ニシツメガエルでも、エストロゲン曝露により誘導される精巣卵のマーカー遺伝子を探

索し、卵膜タンパクをコードする遺伝子が精巣卵のマーカー遺伝子となることを明らかにした。

- f) 核内受容体の分子進化の解析：エストロゲンは、エストロゲン受容体を介して脊椎動物の生殖器官の発生・分化・維持機構に密接に関与している。しかし、この「エストロゲン-エストロゲン受容体」のシグナル伝達系が進化上どの段階から出来上がってきているのかは不明である。エストロゲン受容体遺伝子の分子進化を解明する目的で、進化上脊椎動物の祖先とされているナメクジウオのほか、軟骨魚のサメ類（トラザメ、ジンベイザメ、）各種の両生類（アカハライモリ、トウキョウサンショウウオ、アホロートル、アフリカ産のガマ）、爬虫類のヘビ（アオダイショウ、オキナワハブ）から、エストロゲン受容体 α と β の遺伝子を単離し、レポーターアッセイ系を確立している。ヤツメウナギには今まで、肝臓で知られていたエストロゲン受容体に加えて、卵巣にはさらにもう一種類のエストロゲン受容体が存在するが、この受容体遺伝子はリガンド非依存的に DNA に結合するが、エストロゲンは結合しないことを明らかにした。エストロゲンに応答する受容体はナメクジウオでは祖先型のステロイド受容体であり、ヤツメウナギではエストロゲンに依存して転写活性化が起こる真のエストロゲン受容体が進化してきたと考えられる。
- g) アンドロゲン受容体遺伝子による雄性形質発現の分子機構の解明：アンドロゲンは、内外生殖器、性淘汰に関わる多様な形質発現を誘導し、脊椎動物の雄としての形質を特徴付けている。しかし、アンドロゲン受容体による形質発現の分子機構の詳細は明らかではない。これまでに、軟骨魚類に最も祖先型の機能的なアンドロゲン受容体遺伝子が存在し、真骨魚類の系統で特異的に起きたゲノム倍数化に伴い、真骨魚類では 2 分子種に重複したことが明らかとなった。これらの 2 分子種アンドロゲン受容体には転写活性化能、細胞内局在に相違が見られ、機能的に特化したアンドロゲン受容体が真骨魚類の系統で現れたと考えられた。アンドロゲン受容体遺伝子の重複と雄性形質多様化との関連性を進化学的に考察するために、真骨魚類アンドロゲン受容体の構造と機能の関係を解析するとともに、メダカアンドロゲン受容体遺伝子変異体をスクリーニングし、表現型解析を進めている。またメダカ尻鰭二次性徴発現過程において、アンドロゲンのエフェクター因子として、Bmp7や Lef1 が重要な役割を果たしていることを見出している。

4) 学術論文

E.K. Brockmeier, Y. Ogino, T. Iguchi, D.S. Barber and N.D. Denslow, “Effects of 17 β -trenbolone on Eastern and Western mosquitofish (*Gambusia holbrooki* and *G. affinis*) and anal fin growth and gene expression patterns” *Aquat. Toxicol.*, **128-129C**, 163-170 (2013).

Y. Katsu, A. Lange, S. Miyagawa, H. Urushitani, N. Tatarazako, Y. Kawashima, C.R. Tyler and T. Iguchi, “Cloning, expression and functional characterization of carp, *Cyprinus carpio* estrogen receptors and their differential activations by estrogens” *J. Appl. Toxicol.*, **33**, 41-49

(2013).

- H. Kakuta, A. Matsushita, K. Arikawa, T. Iguchi and T. Sato**, “Cholesterol homeostasis in the ovaries of neonatally diethylstilbestrol-treated mice” *Exp. Clin. Endocr. Diabetes*, **121**, 94-101 (2013).
- T. Katoh, S. Hayashi, T. Iguchi and T. Sato**, ”Epithelial-stromal interactions in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol” *In Vivo*, **27**, 333-337 (2013).
- K. Toyota, Y. Kato, M. Sato, N. Sugiura, S. Miyagawa, H. Miyakawa, H. Watanabe, S. Oda, Y. Ogino, C. Hiruta, T. Mizutani, N. Tatarazako, S. Paland, C. Jackson, J.K. Colbourne and T. Iguchi**, “Molecular cloning of doublesex genes of four cladocera (water flea) species” *BMC Genomics*, **14**, 239 (2013).
- H. Miyakawa, K. Toyota, I. Hirakawa, Y. Ogino, S. Miyagawa, S. Oda, N. Tatarazako, T. Miura, J.K. Colbourne and T. Iguchi**, “A mutation in the Methoprene tolerant alters juvenile hormone response in insects and crustaceans” *Nature Commun.*, **4**, 1856 (2013).
- S.W. Jeong, Lee, S.S. Yum, T. Iguchi and Y.R. Seo**, “Genomic expression responses toward bisphenol-A toxicity in *Daphnia magna* in terms of reproductive activity” *Mol. Cell. Toxicol.*, **9**, 149-158 (2013).
- T. Oka, N. Mitsui-Watanabe, N. Tatarazako, Y. Onishi, Y. Katsu, S. Miyagawa, Y. Ogino, R. Yatsu, S. Kohno, T. Takase, Y. Kawashima, Y. Aoki, L.J.Jr. Guillette and T. Iguchi**, “Establishment of transactivation assay systems using fish, amphibian, reptilian and human thyroid hormone receptors” *J. Appl. Toxicol.*, **33**, 991-1000 (2013).
- I. Hirakawa, S. Miyagawa, N. Mitsui, M. Miyahara, Y. Onishi, Y. Kagami, T. Kusano, T. Takeuchi, Y. Ohta and T. Iguchi**, “ Developmental disorders and altered gene expression in the tropical clawed frog (*Silurana tropicalis*) exposed to 17 α -ethinylestradiol” *J. Appl. Toxicol.*, **33**, 1001-1010 (2013).
- H. Urushitani, Y. Katsu, Y. Ohta, H. Shiraishi, T. Iguchi and T. Horiguchi**, “Cloning and characterization of the retinoic acid receptor-like protein in the rock shell, *Thais clavigera*” *Aquat. Toxicol.*, **142-143C**: 403-413 (2013).
- C. Hiruta, K. Toyota, H. Miyakawa, Y. Ogino, S. Miyagawa, N. Tatarazako, J.R. Shaw and T. Iguchi**, “Development of a microinjection system for RNA interference in the water flea *Daphnia pulex*” *BMC Biotechnol.*, **13**, 96 (2013).
- K. Kakui, C. Hiruta**, “Selfing in a malacostracan crustacean: why a tanaidacean but not decapods” *Naturwissenschaften*, **100**, 891-894 (2013).
- Y. Naraki, C. Hiruta, S. Tochinai**, “Identification of the precise kairomone-sensitive period and histological characterization of necktooth formation in predator-induced polyphenism in *Daphnia pulex*” *Zool. Sci.*, **30**, 619-625(2013).
- H. Miyakawa, H. Gotoh, N. Sugimoto and T. Miura**, “Effect of juvenoids on predator-induced polyphenism in the water flea, *Daphnia pulex*” *J. Exp. Zool. Part A*, **319A**, 440-450 (2013).

- A. Hattori, Y. Sugime, C. Sasa, H. Miyakawa, Y. Ishikawa, S. Miyazaki, Y. Okada, R. Cornette, L. C. Lavine, D. J. Emlen, S. Koshikawa, T. Miura**, “Soldier morphogenesis in the damp-wood termite is regulated by the insulin signaling pathway” *J. Exp. Zool. Part B*, **320**, 295-306 (2013).
- H. Gotoh, H. Miyakawa, A. Ishikawa, Y. Ishikawa, Y. Sugime, D.J. Emlen, L.C. Lavine, T. Miura**, “Developmental link between sex and nutrition; *doublesex* regulates sex-specific mandible growth via juvenile hormone signaling in stag beetles” *PLoS Genet.*, **10**, e1004098 (2014).
- Y. Ogino, I. Hirakawa, K. Inohaya, E. Sumiya, S. Miyagawa, N. Tatarazako, N. Denslow, G. Yamada and T. Iguchi**, “Bmp7 and Lef1 are the downstream effectors of androgen signaling in androgen-induced sex characteristics development in medaka. *Endocrinology*, **155**, 449-462 (2014).
- C. Hiruta, S. Tochinai**, “Formation and structure of the ephippium (Resting egg case) in relation to molting and egg laying in the water flea *Daphnia pulex* De Geer (Cladocera: Daphniidae)” *J. Morphol.*, (in press).
- K. Toyota, Y. Kato, H. Miyakawa, R. Yatsu, T. Mizutani, Y. Ogino, S. Miyagawa, H. Watanabe, H. Nishide, I. Uchiyama, N. Tatarazako and T. Iguchi**, “Molecular impact of juvenile hormone agonists on neonatal *Daphnia magna*” *J. Appl. Toxicol.*, (in press).
- A. Nakamura, H. Takanobu, I. Tamura, M. Yamamuro, T. Iguchi and N. Tatarazako**, “Verification of responses of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) to antiandrogens, vinclozolin and flutamide, in short-term assays” *J. Appl. Toxicol.*, (in press).
- M. Ichikawa, E. Murai, Y. Hashiguchi, T. Iguchi and T. Sato** “Effects of diethylstilbestrol (DES) on luteinizing hormone-producing cells in the mouse anterior pituitary” *Exp. Biol. Med.*, (in press).
- A. Nakamura, H. Takanobu, I. Tamura, M. Yamamuro, T. Iguchi and N. Tatarazako** “Fish multi-generation test with preliminary short-term reproduction assay for estrone using Japanese medaka (*Oryzias latipes*)” *J. Appl. Toxicol.*, (in press).
- R. Abe, H. Watanabe, M. Yamamuro, T. Iguchi and N. Tatarazako** “Establishment of a short-term *in vivo* screening method for detecting chemicals having juvenile hormone activity using adult *Daphnia magna*” *J. Appl. Toxicol.*, (in press).
- H. Batia, A. Kumar, Y. Ogino, J. Du, A. Gregg, J. Chapman, M. McLaughlin and T. Iguchi** “Adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) as a test model to assess anti-androgenic effects of flutamide in the Australian rivering environment” *Environ. Toxicol. Chem.*, (in press).
- H. Batia, A. Kumar, Y. Ogino, A. Gregg, J. Chapman, M. McLaughlin and T. Iguchi**, “Di-n-butyl phthalate causes estrogenic effects in adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*)” *Aquat. Toxicol.*, (in press).

S. Miyagawa, M. Harada, D. Matsumaru, K. Tanaka, C. Inoue, C. Nakahara, R. Haraguchi, S. Matsushita, K. Suzuki, N. Nakagata, R.C. Ng, K. Akita, V.C. Lui, G. Yamada “Disruption of the temporally regulated cloaca endodermal β -catenin signaling causes anorectal malformations” *Cell Death Differ.*, (in press).

S. Miyagawa, M. Sato, T. Sudo, G. Yamada and T. Iguchi “Unique roles of estrogen-dependent Pten control in epithelial cell homeostasis of mouse vagina” *Oncogene*, (in press).

5) 著書、総説

Å. Bergman, J.J. Heindel, K.A. Kidd, S. Jobling, R.T. Zoeller, G. Becher, P. Bjerregaard, R. Bornman, I. Brandt, J.V. Brian, A. Kortenkamp, D. Muir, R. Ochieng, N.E. Skakkebaek, T. Iguchi, J. Toppari, T.J. Woodruff “State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals” 2012. pp. 260, WHO and UNEP (2013).

Å. Bergman, J.J. Heindel, K.A. Kidd, S. Jobling, R.T. Zoeller, G. Becher, P. Bjerregaard, R. Bornman, I. Brandt, J.V. Brian, A. Kortenkamp, D. Muir, R. Ochieng, N.E. Skakkebaek, T. Iguchi, J. Toppari, T.J. Woodruff “The impact of endocrine disruption: A consensus statement on the state of the science” *Environ. Health Perspect.*, **121**, A104-106 (2013).

H.C. Stolzenberg, T. Frische, V.L. Dellarco, G. Timm, A. Gourmelon, T. Iguchi, F. Ingerslev, M. Roberts “The regulatory need for tests to detect EDCs and assess their hazards to wildlife 59” In: *Endocrine Disruptors: Hazard Testing and Assessment Methods*, Matthiessen, P. (ed.) Wiley, pp. 59-99 (2013).

Å. Bergman, A.M. Andersson, G. Becher, M. van den Berg, B. Blumberg, P. Bjerregaard, C.G. Bornehag, R. Bornman, I. Brandt, J.V. Brian, S.C. Casey, P.A. Fowler, H. Frouin, L.C. Giudice, T. Iguchi, U. Hass, S. Jobling, A. Juu, K.A. Kidd, A. Kortenkamp, M. Lind, O.V. Martin, D. Muir, R. Ochieng, N. Olea, L. Norrgren, E. Ropstad, P.S. Ross, C. Rudén, M. Scheringer, N.E. Skakkebaek, O. Söder, C. Sonnenschein, A. Soto, S. Swan, J. Toppari, C.R. Tyler, L.N. Vandenberg, A.M. Vinggaard, K. Wiberg, R.T. Zoeller “Science and policy on endocrine disruptors must not be mixed: a reply to a “common sense” intervention by toxicology journal editors” *Environ. Health*, **12**, 69 (2013).

C. Hiruta, K. Toyota, H. Miyakawa, E. Sumiya, T. Iguchi “Sexual reproduction is a key element in the life history strategy of water fleas, *Daphnia magna* and *Daphnia pulex* - Casting a spotlight on male induction and its morphology –” In: El-Doma, M (ed.) *Daphnia: Biology and Mathematics Perspectives*, Nova Science Publishers, (in press).

H. Miyakawa, T. Iguchi, T. Miur, “Developmental process of defensive morph in *Daphnia pulex*” In: El-Doma, M (ed.) *Daphnia: Biology and Mathematics Perspectives*. Nova Science Publishers, (in press).

S. Kohno, B.B. Parrott, R. Yatsu, S. Miyagawa, B.C. Moore, T. Iguchi, L.J. Guillette Jr. “Gonadal differentiation in reptiles exhibiting environmental sex determination” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, (in press).

- 井口泰泉, 岩波生物学辞典第5版、巖佐庸、倉谷滋、齋藤成也、塚谷雄一 (編) (2013).
- 宮川一志、蛭田千鶴江、豊田賢治、角谷絵里、荻野由紀子、宮川信一、鑪迫典久、井口泰泉, “ミジンコ類における環境依存型性決定を制御する分子機構” 比較内分泌学, **39** (149), 106-111 (2013).
- 井口泰泉, 巻頭言“内分泌かく乱物質問題の新たな動き” 環境ホルモン学会ニュースレター, **15** (1), 1 (2013).
- 井口泰泉, 研究最前線 “内分泌かく乱物質問題に対するWHO・UNEPの報告書” 環境ホルモン学会ニュースレター, **15** (1), 2 (2013).
- 宮川信一、井口泰泉, “第4章 環境ホルモン” 排水・汚水処理技術集成 Vol. 2, エヌ・ティイー・エス, 49-57 (2013).
- 宮川一志、豊田賢治、宮川信一、鑪迫典久、井口泰泉, 研究最前線“ミジンコの幼若ホルモン受容体遺伝子の解明” 環境ホルモン学会ニュースレター, **16** (2), 2 (2013).
- 井口泰泉, 共著「環境年表平成25・26年」国立天文台編, 丸善, pp. 454 (2013).

6) 国際会議発表リスト

- K. Petersen, M.T. Cronin, Ø. Evensen, F. Falciani, N. Garcia-Reyero Vinas, T. Høgåsen, T. Iguchi, K. Langford, A. Lillicrap, E.J. Perkins, B. Salbu, I. Sylte and K.E. Tollefsen** “Development of adverse outcome pathways for endocrine disruption in *Daphnia magna*” 17th Pollutant Responses in Marine Organisms (*PRIMO*) Congress, University of Algarve, Faro, Portugal, May 5-8 (2013)
- A. Lange, S. Miyagawa, J. Corcoran, P. Rostkowski, J. Horwood, E.M. Hill, T. Iguchi and C.R. Tyler** “Transactivation nuclear receptor bioassays inform on relative chemical potencies and interspecies differences for endocrine disrupting chemicals in teleosts” 17th Pollutant Responses in Marine Organisms (*PRIMO*) Congress, University of Algarve, Faro, Portugal, May 5-8 (2013).
- T. Iguchi**, “Aquatic environments and endocrine activity: The regulatory approach in Japan” SETAC Europe 23rd Ann. Meet. Glasgow, UK, May 12-16 (2013).
- Y. Ohta, S. Miyagawa and T. Iguchi** “External genitalia development in male and female rats given flutamide *in utero*” SETAC Europe 23rd Ann. Meet. Glasgow, UK, May 12-16 (2013).
- T. Iguchi, K. Toyota, H. Miyakawa, C. Hiruta, Y. Ogino, S. Miyagawa and N. Tatarazako** “Environmental sex determination of water flea, *Daphnia magna*” 17th International Congress of Comparative Endocrinology (*ICCE 2013*), Facultat de Biologia at the Universitat de Barcelona, July 15-19 (2013).
- H. Miyakawa, K. Toyota, I. Hirakawa, Y. Ogino, S. Miyagawa, S. Oda, N. Tatarazako, T. Miura, J.K. Colbourne, T. Iguchi** “A Single amino acid substitution in the Methoprene-tolerant (Met) alters juvenile hormone use by insects and crustaceans”. Insect Hormones International Workshop, McNamara Center, University of Minnesota, USA, July

21-26 (2013).

E. Sumiya, Y. Ogino, H. Miyakawa, C. Hiruta, K. Toyota, S. Miyagawa, T. Iguchi

“Ecdysteroids are involved in regulatory mechanism of a reproductive cycle in *D. magna*”
Daphnia Genome Consortium, Birmingham University, January 20-22 (2014).

C. Hiruta, S. Tochinal, T. Iguchi, “Abortive meiosis found in the oogenesis of parthenogenetic

Daphnia pulex” EMBO Conference; Daphnia Genomics Consortium 2014, Bramall Music Building, University of Birmingham, UK, January 20-22 (2014).

C. Hiruta, K. Toyota, H. Miyakawa, S. Miyagawa, Y. Ogino, N. Tatarazako, J.R. Shaw, D.

Tanaka, T. Iguchi, “Approach to establishing tools for gene functional analysis and cryopreservation in *Daphnia pulex*”. EMBO Conference; Daphnia Genomics Consortium 2014, Bramall Music Building, University of Birmingham, UK, January 20-22 (2014).

S. Miyagawa, K. Toyota, H. Miyakawa, C. Hiruta, Y. Kato, H. Watanabe, N. Tatarazako, S.

Paland, C. Jackson, J.K. Colbourne, T. Iguchi, “Cloning and their expression pattern of doublesex genes of cladocera” EMBO Conference; Daphnia Genomics Consortium 2014, Bramall Music Building, University of Birmingham, UK, January 20-22 (2014).

K. Toyota, H. Miyakawa, C. Hiruta, E. Sumiya, Y. Ogino, S. Miyagawa, T. Iguchi “Analysis of

juvenile hormone as a sex-determining hormone in *Daphnia pulex*”. EMBO Conference; Daphnia Genomics Consortium 2014, Bramall Music Building, University of Birmingham, UK, January 20-22 (2014).

H. Miyakawa, K. Toyota, I. Hirakawa, Y. Ogino, S. Miyagawa, S. Oda, N. Tatarazako, T.

Miura, J.K. Colbourne, T. Iguchi “A single amino acid substitution in the Methoprene-tolerant (Met) alters juvenile hormone use by insects and crustaceans”. EMBO Conference; Daphnia Genomics Consortium 2014, Bramall Music Building, University of Birmingham, UK, January 20-22 (2014).

7) 招待講演

T. Iguchi, S. Miyagawa, Y. Ogino, Y. Ohta, S. Kohno and L.J. Guillette Jr. “Establishment of

transactivation assay systems using thyroid hormone receptors from various animal species and identification of marker genes of testis-ova in *Oryzias latipes* and *Silurana tropicalis*”

International Symposium for Toxicity Assessment (IST16), Cape Town, South Africa, February 22-25 (2013).

T. Iguchi “Toxicogenomics and environmental sex determination in *Daphnia magna*”, 9th

International Conference on Toxicogenomics-2013, Seoul, Korea, October 14-15 (2013).

井口泰泉”ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析”化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー, 東京国際交流会館、12月13日 (2013).

荻野由紀子、井口泰泉, “アンドロゲン受容体遺伝子の進化と雄性形質発現の分子機構”

岡山大学、9月27日 (2013)

8) 学会および社会的活動

内閣府 食品安全委員会容器包装部会委員

OECD Validation Management Group 委員

OECD Endocrine Disruptor Testing and Assessment 委員

日本内分泌かく乱化学物質学会 会長

日本動物学会 理事 中部支部支部長

日本比較内分泌学会 理事

Journal of Applied Toxicology 編集長 (アジア地区)

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 編集委員

Biology of Reproduction 編集委員

Journal of Biomedical Research 編集委員

Ecotoxicology and Environmental Safety 編集委員

環境保全功労者表彰 (6月29日)

9) 他大学での非常勤講師、客員研究員、客員教授

Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory (USA) 客員教授

東京工業大学 非常勤講師

東京薬科大学 非常勤講師

熊本大学 非常勤講師

広島大学両生類研究所 客員研究員

国立環境研究所 客員研究員

11) 外部獲得資金

環境省 日英共同研究「魚類精巣卵の発症機構」宮川信一、井口泰泉 (代表) (2009年-2014年)

環境省 基盤研究「ミジンコにおける内分泌かく乱作用メカニズムの解析」井口泰泉 (代表) (2013年)

環境省 基盤研究「ゼノパスを用いた甲状腺ホルモンかく乱作用のためのアッセイ系の検討」井口泰泉 (代表) (2013年)

厚生労働省 科学研究費補助金「化学物質の子どもへの影響評価に関する研究 - 発生・発達期の脳や免疫系が示す高感受性の責任標的の同定と、それに基づく試験スキームの最適化」井口泰泉 (分担) (2011年-2013年)

科学研究費 基盤研究(B)「節足動物及び脊椎動物を用いた環境に依存する性決定機構の解明」(代表) (2012-2014)

科学研究費 挑戦的萌芽研究「生殖細胞解析のための遺伝子改変ミジンコの作製とモデル化」井口泰泉 (代表) (2012年-2013年)

科学研究費 基盤研究(C)「卵巣癌において異常活性化したリン酸化酵素の同定とその特異的阻害剤の開発」井口泰泉（分担）（2011年-2013年）

科学研究費 基盤研究(A)「生物多様性を考慮したレポータージーンアッセイでの都市下水の内分泌攪乱性の国際比較」井口泰泉、宮川信一（分担）（2011年-2013年）

科学研究費 基盤研究(C)「アンドロゲンによる造血・血管発生機構の解明」荻野由紀子（代表）（2011年-2013年）

科学研究費 特別研究員奨励費「ミジンコの生殖機構からみた有性生殖と単為生殖の進化」蛭田千鶴江（2012年-2014年）

科学研究費 特別研究員奨励費「オオミジンコ(*Daphnia magna*)の環境性決定機構の解明」豊田賢治（2012年-2014年）

科学研究費 特別研究員奨励費「脊椎動物における温度依存型性決定初期因子、及び下流シグナルネットワークの解明」谷津遼平（2013年-2015年）