

laminin γ 1 鎖の mRNA が上昇する。これは、IL-1 β 処理によって、NF- κ B 複合体 (p50, p65) が活性化され、この複合体がラット laminin γ 1 鎖プロモーター領域に存在する κ B 様配列を認識するからである (129)。腎臓において、laminin は糸球体上皮細胞およびメサンギウム細胞により産生される (85, 130)。Laminin γ 1 鎖 mRNA の発現は、ラットメサンギウム細胞において、IL-1 β 、TGF- β 、phorbol myristate 13-acetate (PMA) 処理により上昇する (129)。興味深いことに、TCDD は CYP1A1 などの薬物代謝酵素の他にも IL-1 β 、TNF- α 、TGF- α および β 2 などを up-regulate することが知られている (131-134)。TCDD により活性化された IL-1 β などのサイトカインが、それらの細胞内シグナル伝達経路により NF- κ B 複合体を活性化し、その転写因子による反応応答の一つとして、laminin γ 1 鎖遺伝子の転写活性化、発現量増加という現象となって現れているのかもしれない。しかし、Tian らはリガンドが結合した AhR と NF- κ B が相互作用し、NF- κ B のシグナル伝達経路を阻害すると報告している (135)。また、 γ 1 鎖プロモーター領域に存在する配列として bcn-1 配列が同定されており、ラット糸球体上皮細胞を PMA 処理することによって、この配列を特異的に認識する新規蛋白である BCN-1 が結合し、laminin γ 1 鎖の転写が活性化さ

れることが見いだされた (136)。また、この配列はヒト由来の T cell Jurkat lines やサル腎臓由来の COS-7 においても転写活性化され、異種間の腎性および非腎性の細胞において共通の働きをすることが示唆された (137)。PMA などのホルボールエステルは発癌プロモーター作用、protein kinase C 活性化作用を示す。PCB126 は、protein kinase C の活性化を通じて glutathione-S-transferase P を誘導することが明らかとされている (138)。これらのことから、ダイオキシン類により、腎の laminin γ 1 鎖が誘導された可能性はある。

また、PCB126 による laminin の断片化が起っているとすれば、その本体が何であるかについて、検討を加えた。単なる分解と捉えることも出来るが、断片にも機能があれば、プロセッシングによる活性化とも捉えることができる。MMPs は、中性 pH 環境下で細胞外マトリックスの構成タンパク質を加水分解する亜鉛含有のタンパク質分解酵素群である。結合組織細胞 (繊維芽細胞など)、上皮細胞、炎症細胞、癌細胞などにより産生され、現在までに少なくとも 16 種類の酵素が報告され、一次構造と基質特異性から 5 群に分類されている (139)。通常、不活性型前駆体として産生され、細胞外で活性化される (112)。Laminin を基質とする MMPs としては MMP-2、MMP-3 の他に

MMP-7 (matrilysin)、MMP-11 (stromelysin-3) および MMP-14 (MT1-MMP) が知られている (112)。MMPs の活性化経路には大きく二通りが知られており、一つは内因性蛋白分解酵素による活性化で、もう一つは水銀化合物、あるいは活性酸素種などによるチオール基の化学修飾による活性化機構である (140)。そのメカニズムとしてはシステインスイッチ説 (141) と段階的活性化説 (142) が提唱されており、酵素の前駆体性を保つのに重要なプロペプチド領域の除去がその本質とされている。ところで、Giannelli らは MMPs のうちの MMP-2 によって、laminin-5 ($\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$) の $\gamma 2$ 鎖が $\gamma 2x$ と呼ばれるフラグメントになるという報告 (113) をしたが、その分子量は約 80 kDa であるという。 $\gamma 1$ 鎖は $\gamma 2$ 鎖とは長さも異なり、同様の切断を受けるか否かは明らかでない。MMP-2 や MMP-3 を western blotting 解析しても、PCB126 処理と二つのコントロール群に顕著な差はなかった (データ未掲載)。

PCB126 処理による生体内の変化が MMPs の活性化機構にどのような影響を与えるのかは現在のところ明らかでないが、他の MMPs が関与しているとも考えられる。また、MMPs 以外にも、ヒト好中球エラス

ターゼおよびカテプシン G にも laminin 分解能があるという報告もある (143)。Gelatin zymography で、PCB126 処理群に認められた高分子量のブロードなネガティブバンドの位置に、PCB126 誘導性の gelatinase がある可能性もあることから、このネガティブバンドの本体に興味をもたれる。

一方、抗 laminin $\gamma 1$ 鎖抗体による western blotting で、PCB126 処理により約 70 kDa のバンドが出現したのは、laminin $\gamma 1$ 鎖と高い相同性を有する新規タンパク質が、PCB126 によって誘導されたことによる可能性もある。しかしながら、コンピューターを使った解析*3により、human laminin $\gamma 1$ 鎖 DNA との危険率が 0.003 未満であるのは、既知の分子では laminin $\gamma 1$ 鎖の isoform のみであった。さらなる解明のためにも、まず、このバンドの N 末端アミノ酸の解析をするなどの検討を行う必要があると思われる。

4. 総括

ダイオキシン類は、環境中に広く分布した生物蓄積性の環境汚染物質の一つであり、近年では、内分泌攪乱物質として、生体を与える影響が危惧されている。当研究室では、こ

*3 コンピューター解析

National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) にアクセス。BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 2.0 の Basic BLAT search (144) により解析を行った。

れまでに高毒性コプラナーPCBである鎖のMMPsによる切断に由来するとしても、PCB126の毒性発現機構の解明を目的としMMP-2 (gelatinase A) および MMP-3 (stromelysin-1) の2種のMMPsの寄与は少ないことが示唆された。

て、PCB126処理の動物を用いた研究を行ってきた。本研究では基底膜に局在する糖タンパク質である laminin に着目し検討を行った。本研究で得られた知見を要約して以下に示す。

Laminin は種および組織非特異的、基底膜特異的に発現している細胞外マトリックスである。細胞外マトリックスは従来より組織内の単なる構造支持体ととらえられがちだったが、近年、特に基底膜は、個体の発生や分化、組織の修復あるいは癌の増殖転移に深く関与していることが明らかとなりつつある。中でも、いくつかの基底膜において、全タンパク質の80%以上を占める(145)といわれる laminin は細胞接着、器官形成、神経網再生、血管新生、損傷治癒や癌の増殖転移に深く関わっている(85, 146, 147)。

1. 精巣由来の2種類の cell line (Sertoli cell, TM4 および Leydig cell, LC540) において、PCB126 処理の影響を調べたが、laminin のタンパク質レベルには PCB126 処理では顕著な変化はなかった。

2. PCB126 処理ラット精巣においても laminin のタンパク質レベルは顕著な影響を受けなかった。

3. PCB126 処理ラット腎臓においては、ポリクローナル抗 laminin-1 抗血清を用いた時には laminin のタンパク質レベルでの変化は見られなかったが、モノクローナル抗 laminin γ 1 鎖抗体を用いた時には、PCB126 処理において分子量約 70 kDa 付近に laminin γ 1 鎖抗体と特異的に交叉する強いバンドが出現した。

4. モノクローナル抗 laminin γ 1 鎖抗体に交叉する約 70 kDa のバンドが、laminin γ 1

Laminin は複雑な生物活性を有する巨大分子であるため、個々の機能部位に分けて生物活性のメカニズムを解明することが重要と考えられている。以前より、laminin の分解フラグメント、組み換えタンパク質、合成ペプチドなどを用いた方法で laminin の生物活性部位の探索が行われ、YIGSR、F9 (RYVVLPR)、PDSGR、IKVAV、RGD などの活性部位が同定されており、医療分野への応用が期待されている(148-154)。しかし、これらの代表的活性部位は α 1 および β 1 鎖に存在しており、 γ 1 鎖における活性部位に関する情報は乏し

い。しかし、laminin γ 1 鎖にも数多くの活性部位が存在する可能性があり、PCB126 処理ラット腎において、出現した分子量約 70 kDa のバンドにも活性部位が存在する可能性がある。Laminin 分子はグロブレードメイン、EGF 様ドメイン、コイルドコイルドメインからなるが (Fig. 3)、生物活性部位のほとんどはグロブレードメインに存在する。EGF 様ドメインやコイルドコイルドメインは rigid な構造をしており、タンパク同士の結合に重要な働きをしていることが分かってきた (155)。グロブレードメインは構造的に flexible と考えられ、周囲の環境によっては、活性部位が分子の表面に出ることが可能である。また、酵素によって分解を受けやすく、分解フラグメントとして細胞に作用する可能性もある。血管新生や組織の修復再生は細胞が基底膜を分解し浸潤と増殖をくり返しながらかつた基底膜を合成することによって進行すると考えられている。Giannelli らによる報告では MMP-2 による laminin-5 の分解物産物 γ 2x 鎖は細胞の浸潤を促進し、その分解はエストロゲンなどの性ホルモンによって制御されるという (113, 156)。これらのことから、従来 steady なものと捉えられてきた基底膜を dynamic なものとして捉えていく必要があると考えられる。基底膜の分解物が組織の発生や再生、血管新生、癌の増殖転移を調節しているこ

とも考えられる。本研究でも、分子量約 70 kDa のバンドの増加は、腎における、PCB126 依存的な laminin γ 1 の切断により生じたフラグメントの可能性がある。

ダイオキシン類による毒性発現機構には主として AhR が関与することが分かっているが、詳細な生化学的メカニズムについては、未だ十分には理解されていない。Laminin γ 1 フラグメントの構造および機能を明らかにすることが、基底膜タンパク質 laminin の新たな機能部位の発見に繋がり、延いては、ダイオキシン類の腎臓における毒性発現メカニズムの解明に結びつくことが期待される。本研究の成績は、ダイオキシン類の腎毒性発現機構を解明する上で一つの重要な手がかりになると考えられる。

5. 研究発表

1. 第26回日本トキシコロジー学会学術年会 (札幌, 1999年7月)
2. 第25回環境トキシコロジーシンポジウム・第3回衛生薬学フォーラム合同大会 (名古屋, 1999年10月)
3. 日本薬学会第120年会 (岐阜, 2000年3月)

6. 引用文献

1. Karlheinz, B., and Reiner, B. (1999) *ダイオキシン—化学・分析・毒性—* (清水

- 剛夫, 佐村秀夫, 渡辺純一監訳, 上条泉
翻訳) pp. 3-4., エヌ・ティー・エス, 東
京.
2. Buser, H. R., Bosshardt, H. P., and Rappe, C. (1987) *Chemosphere*, **7**, 165-172.
 3. Eicemann, G. A., Clement, R. E., and Karasek, F. W. (1979) *Anal. Chem.*, **51**, 2343-2350.
 4. Cavallaro, A., Bndi, G., Invernizzi, G., Luciani, L., Momgini, E., and Corni, A. (1980) *Chemosphere*, **9**, 61-621.
 5. MaConnell, E. E., and Moore, J. A. (1979) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **320**, 138-150.
 6. Rappe, C., Nygren, M., Lindstrom, G., and Hansson, H. (1986) *Chemosphere*, **15**, 1635-1639.
 7. Schwetz, B. A., Norris, J. M., Sparschu, G. L., Rowe, U. K., Gehring, P. J., Emerson, J. L., and Gerbig, C. G. (1973) *Environ. Health Perspect.* **5**, 87-99.
 8. Henck, J. M., New, M. A., Kociba, R. J., and Rao, K. S. (1981) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 405-407.
 9. Neubert, D., Zens, P., Rothenwallner, A., and Merker, H. J. (1973) *Environ. Health Perspect.*, **5**, 67-79.
 10. Fingerhut, M. A., Halperin, W. E., Marlow, D. A., Piacitelli, L. A., Honchar, P. A., Sweeney, M. H., Greife, A. L., Dill, P. A., Steenland, K., and Suruda, A. J. (1991) *New England J. Med.*, **324**, 212-218.
 11. 宮田秀明 (1997) *化学*, **52**, 20-23.
 12. 宮田秀明 (1999) *ダイオキシン*, pp. 1-35., 岩波書店, 東京.
 13. 田辺信介 (1992) *科学*, **62**, 273-274.
 14. 宮田秀明 (1993) *食衛誌*, **34**, 1-11.
 15. Nishizumi, M. (1996) *In YUSHO* (Kuratsune, M., Yoshimura, H., Hori, Y., Okumura, M., and Masuda, Y., Eds.), pp. 83-102., Kyushu University Press, Fukuoka.
 16. 塚元久雄 (1969) *福岡医誌*, **60**, 496-512.
 17. Ikeda, M., Kuratsune, M., Nakamura, Y., and Hirohata, T. (1986) *Fukuoka Acta Medica*, **78**, 297-300.
 18. Yoshimura, H., Yoshihara, S., Ozawa, N., and Miki, M. (1979) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **320**, 179-192.
 19. van Birgelen, A. P., DeVito, M. J., Akins, J. M., Ross, D. G., Diliberto, J. J., and Birnbaum, L. S. (1996) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **138**, 98-109.
 20. Sogawa, K., and Fujii-Kuriyama, Y. (1997) *J. Biochem.*, **122**, 1075-1079.
 21. Poland, A., and Knutson, J. C. (1982) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **22**, 517-554.
 22. Schmidt, J. V. (1996) *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, **12**, 55-89.
 23. Perdew, G. H. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 13802-13805.
 24. Wilhelmsson, A., Cuthill, S., Denis, M., Wikstrom, A. C., Gustafsson, J. A., and Poellinger, L. (1990) *EMBO J.*, **9**, 69-76.
 25. Schmidt, J. V., and Bradfield, C. A. (1996) *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* **12**, 55-89.
 26. Kobayashi, A., Sogawa, K., and Fujii-Kuriyama, Y. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 12310-12316.
 27. Lindros, K. O., Oinonen, T., Kettunen, E., Sippel, H., Muro-Lupori, C., and Koivusalo, M. (1998) *Biochem. Pharmacol.*, **55**, 413-421.
 28. Schrenk, D. (1998) *Biochem. Pharmacol.*, **55**, 1155-1162.

29. Emi, Y., Ikushiro, S., and Iyanagi, T. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 3952-3958.
30. Schmidt, J. V., Su, G. H., Reddy, J. K., Simon, M. C., and Bradfield, C. A. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 6731-6736.
31. Fernandez-Salguero, P., Pineau, T., Hilbert, D. M., McPhail, T., Lee, S. S., Kimura, S., Nebert, D. W., Rudikoff, S., Ward, J. M., and Gonzalez, F. J. (1995) *Science*, **268**, 722-726.
32. Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T. N., Nakao, K., Ema, M., Sogawa, K., Yasuda, M., Katsuki, M., and Fujii-Kuriyama. (1997) *Genes Cells*, **2**, 645-54.
33. 三村純正, 藤井義明 (1999) *蛋白質核酸 酵素*, **44**, 2384-2389.
34. Couture-Haws, L., Harris, M. W. McDonald, M. M., Lockhart, A. C., and Birnbaum, L. S. (1991) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **107**, 413-428.
35. Timpl, R., Paulsson, M., Dziadek, M., and Fujiwara, S. (1987) *Methods in Enzymology*, **145**, 363-391.
36. 梶川欽一郎 (1984) *日本臨床*, **42**, 1047-1051.
37. 林利彦, 今村保忠 (1989) *代謝*, **26**, 35-47.
38. Jaenisch, R., Harbers, K., Schinieke, A., Lohler, J., Chummakov, I., Jahner, D., Grotkopp, I., and Hoffmann, E. (1983) *Cell*, **32**, 209-216.
39. Hayashi, T., Nishiyama, T., and Adachi, E. (1991) *In Fundamental Investigations on the Creation of Biofunctional Materials* (Okamura, S., Tsuruta, T., Imanishi, Y., and Sunamoto, J., eds.), pp. 55-64., Kagaku-Dojin, Kyoyo.
40. Yaoi, Y., Hashimoto, K., Takahara, K., and Kato, I. (1991) *Exp. Cell Res.*, **194**, 180-185.
41. Yamaguchi, Y., Mann, D. M., Rouslahti, E. (1990) *Nature*, **346**, 281-284.
42. Clark, E. A., Brugge, J. S. (1995) *Science*, **268**, 233-239.
43. Miyamoto, S., Teramoto, H., Coso, O. A., Gutkind, J. S., Burbelo, P. D., Akiyama, S. K., and Yamada, K. M. (1995) *J. Cell Biol.* **131**, 791-805.
45. 原田輝彦, 今中-吉田恭子, 村上一宏, 松浦成昭, 加藤玲子 (1995) *New メディカルサイエンス 細胞外マトリックス* (坂倉照女子編), pp. 130-170., 羊土社, 東京.
46. Timpl, R. (1989) *Eur. J. Biochem.*, **180**, 487-502.
47. Timpl R., Rohde H., Gehron-Robgey P., Rennard S. I., Foidart J. M., and Martin G. R. (1979) *J. Biol. Chem.*, **254**, 9933-9937.
48. Chung, A. M., Jaffe, R., Freeman, I. L., Vergnes, J. P., Braginski, J. E., and Carlin, B. (1979) *Cell*, **16**, 277-287.
49. Engel, J., Odermatt, E., Engel, A., Madri, J., Furthmayr, H., Rohde, H., and Timpl, R. (1981) *J. Mol. Biol.*, **150**, 97-120.
50. Beck, K., Hunter, I., and Engel, J. (1990) *FASEB J.*, **4**, 148-160.
51. Timpl, R., and Brown, J. C. (1994) *Matrix Biol.*, **14**, 275-281.
52. 野水基義 (1998) *薬学雑誌*, **118**, 566-580.
53. Pikkariainen, T., Eddy, R., Fukushima, Y.,

- Byers, M., Shows, T., Pihlajaniemi, T., Saraste, M., and Tryggvason, K. (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**, 10454-10462.
54. Sasaki, M., Kato, S., Kohno, K., Martin, G., and Yamada, Y. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **84**, 935-939.
55. Sasaki, M., and Yamada, Y. (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**, 17111-17117.
56. Pikkarainen, T., Kallunki, T., and Tryggvason, K. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 6751-6758.
57. Sasaki, M., and Yamada, Y. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 16536-16544.
58. Hunter, D. D., Shah, V., Merlie, J. P., and Sanes, J. R. (1989) *Nature*, **338**, 229-234.
59. Ehrig, K., Leivo, I., Argeves, W. S., Ruoslahti, E., and Engvall, E. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **85**, 3264-3268.
60. Kallunki, P., Sainio, K., Eddy, R., Byers, M., Kallunki, T., Sariola, H., Beck, K., Hirvonen, H., Shows, T., and Tryggvason, K. (1992) *J. Cell Biol.*, **119**, 679-693.
61. Gerecke, J. R., Wagman, D. W., Champlaud, M. F., and Burgeson, R. E. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 11073-11080.
62. Richards, A. J., Al-Imra, L., Carter, N. P., Lloyd, J.C., Leversha, M. A., and Pope, F. M. (1994) *Genomics*, **22**, 237-239.
63. Ryan, M. C., Tizard, R., VanDevanter, R. D., and Carter, R. D. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 22779-22787.
64. Vuolteenaho, R., Nissinen, M., Sainio, K., Byers, M., Eddy, R., Hirvonen, H., Shows, T. B., Sariola, H., Engvall, E., and Tryggvason, K. (1994) *J. Cell Biol.*, **124**, 381-394.
65. Iivanainen, A., Sainio, K., Sariola, H., and Tryggvason, K. (1995) *FEBS Lett.*, **365**, 183-188.
66. Miner, J. H., Lewis, R.M., and Sanes, J. R. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 28523-28526.
67. Aumailley, M., and Krieg, T. (1996) *J. Invest. Dermatol.*, **106**, 209-214.
68. Ehrig, K., Leivo, I., Argraves, W. S., Ruoslahti, E., and Engvall, E. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.*, **87**, 3264-3268.
69. Leivo, I., and Engvall, E. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.*, **85**, 1544-1548.
70. Paulsson, M., and Saladin, K. (1989) *J. Biol. Chem.*, **264**, 18726-18732.
71. Paulsson, M., Saladin, K., and Engvall, E. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 17545-17551.
72. Hunter, D. D., Shah, V., Merlie, J. P., and Sanes, J. R. (1989) *Nature.*, **338**, 229-234.
73. Martin, P. T., Ettinger, A. J., and Sanes, J. R. (1995) *Science.*, **269**, 413-416.
74. Sanes, J. R., and Hall, Z. W. (1979) *J. Cell Biol.*, **83**, 357-370.
75. Engvall, E., Earwicker, D., Haaparanta, T., Ruoslahti, E., and Sanes, J. R. (1990) *Cell Regulation.*, **1**, 731-740.
76. Marinkovich, M. P., Verrando, P., Keene, D. R., Meneguzzi, G., Lunstrum, G. P., Ortonne, J. P., and Burgeson, R. E. (1993) *Lab. Investi.* **69**, 295-299.
77. Galliano, M. F., Aberdam, D., Aguzzi, A., Ortonne, J. P., and Meneguzzi G. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 21820-21826,
78. Geberhiwot, T., Ingerpuu, S., Pedraza, C., Neira, M., Lehto, U., Virtanen, I., Kortessmaa, J., Tryggvason, K., Engvall,

- E., and Patarroyo, M. (1999) *Exp. Cell Res.*, **253**, 723-732.
79. Patton, B. L., Miner, J. H., Chiu, A. Y., and Sanes, J. R. (1997) *J. Cell Biol.*, **139**, 1507-1521.
80. Tuori, A., Uusitalo, H. M., Burgeson, R. E., Miner, J. H., Sanes, J. R., and Virtanen, I. (1998) *Histochem. J.*, **30**, 375-381.
81. Miner, J. H., and Patton, B. L. (1999) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **31**, 811-816.
82. Iivanainen, T., Morita, T., and Tryggvason, K. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 14107-14111.
83. Kleinman, H. K., Cannon, F. B., Laurie, G. W., Hassell, J. R., Aumailley, M., Terranova, V. P., Martin, G. R., and DuBois-Dalcq, M. (1985) *J. Cellular Biochem.*, **27**, 317-325.
84. Davis, L. A., Ogel, R. C., and Little, C. D. (1989) *Dev. Biol.*, **133**, 37-43.
85. Martin G. R., and Timpl R. (1987) *Annu. Rev. Cell Biol.*, **3**, 57-85.
86. Iwamoto, Y., Roley, F. A., Graf, J., Sasaki, M., Kleinman, H. K., Yamada, Y., and Martin, G. R. (1987) *Science*, **238**, 1132-1134.
87. MacKay, K., Striker, L. J., Stauffer, J. W., Doi, T., Agodoa, L. Y., and Striker G. E. (1989) *J. Clin. Invest.*, **83**, 1160-1167.
88. Weiss, R. H., and Ramirez, A. (1998) *Nephrol., Dialysis, Transplant.*, **13**, 2804-2813.
89. Daniels, P. J., McArthur, C. P., Heruth, D. P., Rothberg, P. G., Pasztor, L., and Wng, Y. (1999) *Arch. Oral Biol.*, **44**, 603-615.
90. Richardson, C. A., Katherine, L. G., William, G. C., and Karol, B. (1995) *Am. J. Physiol.* **268**, F273-F278.
91. Ulisse, S., Rucci, N., Piersanti, D., Carosa, E., Graziano, F. M., Pavan, A., Ceddia, P., Arizzi, M., Muzi, P., Cironi, L., Gnassi, L., Darmiento, M., and Jannini, E. A. (1998) *Endocrinology*, **139**, 741-747.
92. Farwell, A. P., and Dubord-Tomasetti, S. A. (1999) *Endocrinology*, **140**, 5014-5021.
93. Ekblom, P., Klein, G., Ekblom, M., and Sorokin, L. (1991) *Am. J. Kidney Dis.* **17**, 603-5.
94. Ekblom, M., Klein, G., Mugrauer, G., Fecker, L., Deutzmann, R., Timpl, R., and Ekblom, P. (1990) *Cell*, **60**, 337-346.
95. Vanden Heuvel, G.B., Abrahamson, D. R. (1993) *Am. J. Physiol.*, **265**, F293-F299.
96. Abbott, B. D., Morgan, K. S., Birnbaum, L. S., and Pratt, R. M. (1987) *Teratology*, **35**, 335-344.
97. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., and Skakkebaek, N. E. (1992) *Br. Med. J.*, **305**, 609-613.
98. 森千里 (1998) *化学*, **53**, 19-22.
99. Sharpe, R. M., and Skakkebaek, N. E. (1993) *Lancet*, **341**, 1392-1395.
100. 掘越哲 (1987) *日腎誌*, **29**, 667-673.
101. Fukuda, A., Kurogi, R., Tasaki, K., Ihsida, T., Ishii, Y., and Oguri, K. (1999) *J. Health Sci.*, **45**, p. 36.
102. 小栗一太 (1999) ダイオキシン類による健康影響の機構に関する研究.平成10年度厚生科学研究費補助金研究報告書(課題番号H10-生活-012).
103. Quandt, K., Frech, K., Karas, H., Wingender, E., and Werner, T. (1995) *Nucleic Acid Res.*, **23**, 4878-4884.

104. El-Sabeawy, F., Wang, S., Overstreet, J., Miller, M., Lasley, B., and Enan, E. (1998) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **150**, 427-442.
105. Groy, L. E., Ostby, J. S., and Kelce, W. R. (1997) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **146**, 11-20.
106. Wilker, C., Johnson, L., and Safe, S. (1996) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **141**, 68-75.
107. Marinkovich, M. P., Lunstrum, G. P., Keene, D. R., and Burgeson, R. E. (1992) *J. Cell Biol.*, **119**, 695-703.
108. Davis, C. M., Papadopoulos, V., Sommers, C. L., Kleinman, H. K., and Dym, M. (1990) *Biol. Reprod.*, **43**, 860-869.
109. 名取泰博 (1992) 蛋白質 核酸 酵素, **37**, 18-25.
110. Vanden Heuvel, G. B., and Abrahamson, D. R. (1993) *Am. J. Physiol.*, **265**, F293-F299.
111. Westermarck J. Kähäri VM. (1999) *FASEB J.*, **13**, 781-792.
112. 岡本竜哉, 赤池孝章, 前田浩 (1999) 生化学, **71**, 1387-1401.
113. Giannelli, G., Falk-Marzillier, J., Schiuraldi, O., William, G., Stetler-Stevenson, W. G., and Quaranta, V. (1997) *Science*, **277**, 225-228.
114. Griffin, L. E., and Wilson, J. D. (1992). In "Williams, Textbook of Endocrinology 8 the Edition." (Wilson, J. D., and Foster, D. W. eds.), pp. 799-852, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
115. 大島博幸 (1989) 日本泌尿会誌, **8**, 983-987.
116. 岩永敏彦 (1990) カラーアトラス 組織・細胞学, pp. 289-307., 医歯薬出版株式会社, 東京.
117. 石坂和博, 大島博幸 (1997) 日本臨床, **55**, 2816-2821.
118. 森浩志 (1985) 人体組織学 6 内分泌・生殖器 (永野俊雄, 橋本正淑編), pp. 247-294, 朝倉書店, 東京.
119. Ge, R. -S., and Hardy, M. P. (1998) *Endocrinology*, **139**, 3787-3795.
120. Ikeda, Y., Shen, W. H., Ingraham, H. A., and Parker, K. L. (1994) *Mol. Endocrinol.*, **8**, 654-662.
121. Ishizaka, K., Kitahara, S., Oshima, H., Troen, P., and Attardi, B. (1992) *Endocrinology*, **130**, 1467-1474.
122. Abrahamson, D. R., and St. John, P. L. (1993) *Kidney Int.*, **43**, 73-78.
123. Lian, G., Miller, K. A., and Enders, G. C. (1992) *Biol. Reprod.*, **47**, 316-325.
124. Kuopio, T., and Pelliniemi, L. J. (1989) *Cell Tissue Res.*, **256**, 45-51.
125. Lustig, L., Meroni, S., Cigorruga, S., Casanova, M. B., Vianello, S. E., and Denduchis, B. (1998) *Am. J. Reproduct. Immunol. (Copenhagen)*, **39**, 399-405.
126. Denduchis, B., Schtringart, H., Cigorruga, S., Vianello, S. E., Casanova, M. B., and Lustig, L. (1996) *Int. J. Androl.*, **19**, 353-361.
127. Hadley, M. A., Weeks, B. S., Kleinman, H. K., and Dym, M. (1990) *Developmental Biol.*, **140**, 318-327.
128. O'Neill, B. C., Suzuki, H., Loomis, W. P., Denisenko, O., and Bomsztyk, K. (1997) *Am. J. Physiol.*, **273**, F411-F420.
129. Richardson, C. A., Gordon, K. L., Couser, W. G., and Bomsztyk, K. (1995) *Am. J. Physiol.*, **268**, F273-F278.
130. Abrahamson, D. R. (1986) *J. Pathol.*, **149**, 257-278.

131. Hankinson, O. (1995) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **35**, 307-340.
132. Lang, D. S., Becker, S., Devlin, R. B., Koren, H. S. (1998) *Cell Biol. Toxicol.*, **14**, 23-38.
133. Moos, A. B., Oughton, J. A., and Kerkvliet, N. I. (1997) *Toxicol. Lett.*, **90**, 145-153.
134. Gaido, K. W., Maness, S. C., Leonard, L. L., and Greenlee, W. F. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 24591-24595.
135. Tian, Y., Ke, S., Denison, M. S., Rabson, A. B., and Gallo, M. A. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 510-515.
136. Suzuki, H., O' Neill, B. C., Suzuki, Y., Denisenko, O. N., and Bomsztyk, K. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 18981-18988.
137. Suzuki, H., Denisenko, O. N., Suzuki, Y., Daniel, S., Schullery, and Bomsztyk, K. (1998) *Am. J. Physiol.*, **275**, F518-F526.
138. Aoki, Y., Satoh, K., Sato, K., and Suzuki, K. T. (1992) *Biochem. J.* **281**, 539-543.
139. 島田剛敏, 岡田保典 (1998) *実験医学*, **16**, 138-143.
140. Grant, G. A., Goldberg, G. I., Wilhelm, S. M., He, C., and Eisen, A. Z. (1992) *Matrix*, Suppl. **1**, 217-223.
141. Springman, E. B., Angleton, E. L., Birkedal-Hansen, H., and Van Wart, H. E. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **87**, 364-368.
142. Nagase, H., Enghild, J. J., Suzuki, K., and Salvessen, G. (1990) *Biochemistry*, **29**, 5783-5789.
143. Heck, L. W., Blackburn, W. D., Irwin, M. H., and Abrahamson, D. R. (1990) *Am. J. Pathol.*, **136**, 1267-74.
144. Altschul, S. F., Madden, T. L., Schäffer, A. A., Zhang, A., Zhang, Z., Miller, W., and Lipman, D. J. (1997) *Nucleic Acids Res.*, **25**, 3389-3402.
145. Kleinman, H. K., McGarvey, M. L., Hassell, J. R., Star, V. L., Cannon, F. B., Laurie, G. W., and Martin, G. R. (1986) *Biochemistry*, **25**, 312-318.
146. Timpl, R., Rohde, H., Robey, P. G., Rennard, S. I., Foidart, J. M., and Martin, G. R. (1979) *J. Biol. Chem.*, **254**, 9933-9937.
147. Beck, K., Hunter, I., and Engel, J. (1990) *FASEB J.*, **4**, 148-160.
148. Graf, J., Iwamoto, Y., Sasaki, M., Martin, G. R., Kleinman, H. K., Robey, F. A., and Yamada, Y. (1987) *Cell*, **48**, 989-996.
149. Charonis, A. S., Skubitz, A. P., Koliakos, G. G., Reger, L. A., Dege, J., Vogel, A. M., Wohlhueter, R., and Furcht, L. T. (1988) *J. Cell Biol.*, **107**, 1253-1260.
150. Skubitz, A. P., McCarthy, J. B., Zhao, Q., Yi, X. Y., and Furcht, L. T. (1990) *Cancer Res.*, **50**, 7612-7622.
151. Kleinman, H. K., Graf, J., Iwamoto, Y., Sasaki, M., Schasteen, C. S., Yamada, Y., Martin, G. R., and Robey, F. A. (1989) *Arch. Biochem. Biophys.*, **272**, 39-45.
152. Tashiro, K., Sephel, G. C., Weeks, B., Sasaki, M., Martin, G. R., Kleinman, H. K., and Yamada, Y. (1989) *J. Cell Biol.*, **264**, 16174-16182.
153. Tashiro, K., Sephel, G. C., Greatorex, D., Sasaki, M., Shirashi N., Martin, G. R., Kleinman, H. K., and Yamada, Y. (1991) *J. Cellular Physiol.*, **146**, 451-459.
154. Yamada, Y., and Kleinman, H. (1992) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **4**, 819-823.
155. Utani, A., Nomizu, M., and Yamada, Y.

- (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 2814-2820.
156. Giannelli, G., Pozzi, A., Stetler-Stevenson, W. G., Gardner, H. A., and Quaranta, V. (1999) *Am. J. Pathol.*, **154**, 1193-1201.