

の関連を明らかにすることにより、個人ごとの薬剤応答性を予測することを可能にする手がかりが得られると期待される。

E. 結論

AhR と Nrf2 により制御されている異物代謝系酵素群は、薬剤の毒性発現の抑制に重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kusunoki, H., Motohashi, H., Katsuoka, F., Morohashi, A., Yamamoto, M. and Tanaka, T. Solution structure of the DNA-binding domain of MafG. *Nature Struct.Biol.* 4, 252-256, 2002.
- (2) Motohashi, H., O'Connor, T., Katsuoka, F., Engel, J.D., and Yamamoto, M. Integration and diversity of the regulatory network composed of Maf and CNC families of transcription factors. *Gene* 294, 1-12, 2002.
- (3) Kwak MK, Wakabayashi N, Itoh K, Motohashi H, Yamamoto M, Kensler TW. Modulation of gene expression by cancer chemopreventive dithiolethiones through the Keap1-Nrf2 pathway: Identification of novel gene clusters for cell survival. *J Biol Chem.* 278, 8135-8145, 2003.
- (4) Katsuoka, F., Motohashi, H., Tamagawa, Y., Kure, S., Igarashi, K., Engel, J.D., and Yamamoto, M. Small Maf compound mutants display CNS neuronal degeneration, aberrant transcription and Bach protein mislocalization coincident with myoclonus and abnormal startle response. *Mol. Cell. Biol.* 23, 1163-1174, 2003
- (5) Noda, S., Harada, N., Hida, A., Fujii-Kuriyama, Y., Motohashi, H., and Yamamoto M. Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 303, 105-111, 2003. (Corresponding author)
- (6) Moriguchi, T., Motohashi, H., Hosoya, T., Nakajima, O., Takahashi, S., Ohsako, S., Aoki, Y., Nishimura, N., Tohyama, C., Fujii-Kuriyama, Y., and Yamamoto, M. Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AhR)-humanized mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA in press.

2. 学会発表

- (1) Moriguchi, T., Motohashi, H., Aoki, Y., Ohsako, S., Nakajima, O., Fujii-Kuriyama, Y., Tohyama, C., and Yamamoto, M. Decreased sensitivity to xenobiotics in a humanized mouse model. 14th International Symposium on Microsomes and Drug oxidations (MDO2002), Sapporo, July 22-26, 2002.
- (2) 野原恵子、九十九伸一、伊藤智彦、山本雅之、本橋ほづみ、日田安寿美、藤井義明、井上薫、長井治子、遠山千春. T細胞特異的 Constitutive Active Arylhydrocarbon Receptor トランスジェニックマウスの免疫系の解析 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14.
- (3) 本橋ほづみ, 勝岡史城, Engel J.D., 山本雅之. マウスを用いた bZip 因子制御ネットワークの構成と機能の検証. 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14.
- (4) 三村純正, 馬場崇, 細谷朋方, 大島基彦, 中島修, 本橋ほづみ, 高橋智, 山本雅之, 藤井義明. AhRR による AhR のネガティブフィードバック制御. 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14.
- (5) 森口尚, 本橋ほづみ, 細谷朋方, 中島修, 高橋智, 大迫誠一郎, 青木康展, 遠山千春, 藤井義明, 山本雅之. ヒト型ダイオキシン受容体ノックインマウスの表現型解析. 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14.
- (6) T Ito, S Tsukumo, M Yamamoto, H Motohashi, N Suzuki, Y Fujii-Kuriyama, C Tohyama, and K Nohara. A constitutively active aryl hydrocarbon receptor mutant induces growth inhibition by cell cycle arrest and apoptosis in Jurkat T cells. Society of Toxicology Annual Meeting, Saltlake City, March, 2003.
- (7) K Nohara, S Tsukumo, T Ito, M Yamamoto, H Motohashi, A Hida, Y Fujii-Kuriyama, K Inouye, H Nagai, and C Tohyama. Thymocyte alterations in CD2-driven constitutively active arylhydrocarbon receptor (AhR) transgenic mice. Society of Toxicology Annual Meeting, Saltlake City, March, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

薬物代謝系の制御機構の解明と薬剤に対する

生体側の感受性決定因子の探索

ヒト型ダイオキシン受容体ノックインマウスの

ダイオキシンに対する反応性の検討

分担研究者 遠山千春（国立環境研究所）

研究要旨

ヒト型ダイオキシン受容体を有する human AhR ノックインマウスの薬剤感受性を明らかにするために、同マウスに対して、ダイオキシン投与実験を行った。その結果、human AhR ノックインマウスは、コントロールマウスに比較して、ダイオキシンに対する感受性が低いことが明らかになった。

A. 研究目的

ダイオキシン類を始めとする芳香族炭化水素は、体内に摂取されると、生体に対して様々な悪影響をもたらす。こうした症状は、動物種により多様であり、また、感受性も種により大きく異なっている。これら化学物質の環境基準・食品基準を設定する上で、ヒトの反応性をなるべく正確に推測することは非常に重要である。しかしながら、ヒトに対する影響を系統的に調べることは、倫理上不可能である。そこで、ヒトに対するこれら化学物質の毒性を適切に評価することのできるモデル動物は非常に有用であると考えられる。

これまで報告された AhR 遺伝子破壊マウスを用いた実験から、芳香族炭化

水素により引き起こされる多くの生体反応は、ダイオキシン受容体 (AhR) を介していることが明らかにされている。我々は、AhR 分子の特性が、一義的には、それぞれの動物種ごとの特徴的な反応を規定すると考え、ヒトに対する影響とその感受性をモニターリングするための動物モデルを作製する目的で、マウス AhR 分子の代わりに、ヒト AhR 分子を有するヒト AhR (hAhR) ノックインマウスを作製し、ダイオキシンに対する反応性を調べた。

B. 研究方法

1) hAhR ノックインマウスにおける human AhR 分子の発現の確認

hAhR cDNA は、マウス AhR 遺伝子座に、本来のプロモーターの下流において発現するように組み換えられたため、マウス AhR 遺伝子を模した発現様式をとることが期待された。そこで、まず、肝臓、肺、腎臓など、主たる臓器における hAhR mRNA の発現をノザンブロットにて検討した。次に、hAhR 分子の発現を明らかにするために、抗 AhR 抗体を用いて免疫組織染色を行った。

2) ダイオキシンに対する薬剤代謝酵素群の誘導反応 *in vitro* で計測された TCDD との親和性は、C57BL6 の AhR (AhR^{b-1}) で高く、DBA/2 の AhR (AhR^d) で低く、後者の親和性は hAhR のそれと同程度である。hAhR、AhR^{b-1}、AhR^d それぞれの AhR 分子が指令する生体反応を、同一の遺伝的背景において比較するために、C57BL6 に純系化された hAhR ノックインマウス (hAhR マウス)、野生型 C57BL6 マウス (AhR^{b-1} マウス)、C57BL6 の遺伝的背景に AhR^d を有するコンジェニックマウス (AhR^d マウス) の 3 系統を比較した。まず、AhR リガンドの一つとして、3-メチルコラントレン (3-MC) を 80 mg/kg で投与し、肝臓における CYP1A1、CYP1A2 の発現誘導を RNA ブロット解析により調べた。次いで、2、3、7、8-TCDD 投与を 100 ug/kg で投与し、同様に肝臓での酵素遺伝子の発現誘導を調べた。

3) TCDD に対する催奇形性の検討 次に TCDD に対する催奇形性を調べ

るために、胎齡 12.5 日の時点で母体に TCDD を 40 ug/ kg で投与し、胎齡 18.5 日で胎児を解析した。口蓋裂の発生頻度と水腎症の発生頻度と重症度を形態学的に調べた。

C. 研究結果

1) hAhR ノックインマウスにおける human AhR 分子の発現の確認 まず、hAhR mRNA の発現をノザンブロットにて検討したところ、肝臓、肺、腎臓など、主たる臓器において同 mRNA が、本来のマウス AhR mRNA と同程度に発現していることが確認された。次に、抗 AhR 抗体を用いた免疫組織染色を行ったところ、コントロールとして用いた AhR 遺伝子欠損マウスの発現と比較して、hAhR ノックインマウスの組織では、肺胞上皮細胞に明らかに強い染色性が観察されたことから、ノックインされた hAhR cDNA は、hAhR 蛋白質分子として発現していることが証明された。

2) ダイオキシンに対する薬剤代謝酵素群の誘導反応 3-MC 投与により、肝臓では CYP1A1 も CYP1A2 もともに誘導された。AhR^{b-1} マウスにおける誘導が非常に顕著であり、AhR^d マウスや hAhR マウスにおける誘導の 10 倍以上であった。AhR^d マウスと hAhR マウスではほぼ同程度の誘導が認められた。一方、2、3、7、8-TCDD 投与では、AhR^{b-1} マウスにおける誘導が最も強く、次いで、AhR^d マウス、最も弱いのが hAhR マウスという順であった。興味深い点は、hAhR マウスが 3-MC に対しては、AhR^d マウスとほぼ同程度の反応を示したのにも関わらず、TCDD に対しては、それよりも弱い反応しか示さなかったということである。AhR が介在する反応のリガンド特異性が、マウスとヒトとでは、異なっている可能性が示唆された。

3) TCDD に対する催奇形性の検討 TCDD に対する催奇形性も、肝臓における酵素遺伝子の誘導と一致する傾向が得られた。口蓋裂は、AhR^{b-1} マウスで 100%、AhR^d マウスで 30%、hAhR マウスで 0%という発生率であった。水腎

症の発生率は、いずれの系統においても8割前後であったが、重症度では、AhR^{b1} マウスが最も重症であり、AhR^d マウスが中間、hAhR マウスが最も軽度という傾向が認められた。どのような奇形が起こるかという点においても、ヒト AhR とマウス AhR とで、催奇形性に対する効果が異なる可能性が示唆された。

D. 考察

In vitro で測定された TCDD に対する親和性は、AhR^d も hAhR もほぼ等しいにもかかわらず、AhR^d マウスと hAhR マウスの TCDD に対する反応性が異なっていたという点が、面白い点である。3-MC に対する反応が同程度であることを鑑みれば、AhR^d と hAhR とでは、相対的な基質特異性、つまり、3-MC への反応に対する TCDD への相対的な反応の程度が異なっていると見える。これは、hAhR の有する特性が反映されていると考えられ、hAhR マウスの反応性は、ヒトの反応性の特徴を模倣していることが予想される。

このメカニズムとしては、我々は、hAhR と AhR^d とのアミノ酸配列の違いによる分子の構造的な差異（特に、カルボキシル末端側の保存性が低い）に基づく共役因子との相互作用の違いが有力であると推測している。

hAhR マウスの今後の利用方法として、同マウスに対して、様々な芳香族炭化水素類を曝露して、個体に及ぼす影響とその感受性を明らかにしていくことが挙げられる。これにより、hAhR の基質特異性と影響の及ぶ組織特異性が明らかになり、ヒトの反応を予測し、それを予防するための基準作りに大きく貢献できるものと期待される。そして、同マウスから得られる実験結果は、これら化学物質の毒性の適切な評価を行う上で、非常に有用な情報を提供するものと思われる。

一方、AhR の特性の違いのみでは説明の付かない反応の多様性が認められる

場合もあり、AhR の機能効率を変化させるような遺伝的背景側の要因（モディファイヤー）が存在する可能性も示唆される。モディファイヤーは、ヒトにおけるダイオキシン感受性の個人差を説明する上でも、重要であることが示唆されつつある。セベソで発生した化学工場の爆発によるダイオキシン被曝事故やベトナム戦争時の枯れ葉作戦などでダイオキシンの曝露を受けた被害者の追跡調査から、ダイオキシン類に対する感受性には、確かに個人差が存在することが想定されている。しかし、ヒトの AhR 遺伝子座の多型解析からは、AhR 機能が大きく変化するような多型は見いだされていない。つまり、ヒトにおけるダイオキシン感受性の違いは、AhR 分子自体の違いではなく、そこに様々な機能的修飾を加えるモディファイヤーの違いによると予想される。

そこで、ダイオキシンに対する反応の多様性が生じる原因として、AhR 分子以外の要因を明らかにするために、hAhR ノックインマウスを、戻し交配により純系化し、異なる遺伝的背景における反応性を比較検討するという実験を行う予定である。遺伝的背景により hAhR の反応性が大きく異なるような局面が存在するならば、Quantitative Trait Locus (QTL)解析を行い、ヒト AhR に対して作用するモディファイヤーを同定することが可能になると期待される。

E. 結論

ヒトの特徴的な反応性を推測するためのモデル動物として作製された hAhR ノックインマウスにおける 3-MC と TCDD に対する反応性を調べたところ、後者に対する反応が弱いことが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nishimura N., Yonemoto J., Miyabara Y., Sato M., and **Tohyama C.** Rat Thyroid Hyperplasia Induced by Gestational and Lactational Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin. **Endocrinology** (in press)
- (2) Fukuzawa H. N., Ohsako S., Nagano R., Sakaue M., Baba T., Aoki Y. and **Tohyama C.** Effects of 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl, a Coplanar Polychlorinated Biphenyl Congener, on Cultured Neonatal Mouse Testis. **Toxicology in vitro**, (in press)
- (3) Buchanan DL, Ohsako S., **Tohyama C**, Cooke PS, and Iguchi T. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) inhibition of estrogen-induced mouse uterine epithelial mitogenesis involves changes in cyclin and transforming growth factor-beta expression. **Toxicol Sci.**, **66**: 62-68, 2002.
- (4) Tsukumo S., Iwata M., **Tohyama C.**, and Nohara K. Skewed differentiation of thymocytes toward CD8 T cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin requires activation of the extracellular signal-related kinase pathway. **Archives of Toxicology**, **76**: 335-343, 2002.
- (5) Fujimaki H., Nohara K., Kobayashi T., Suzuki K., Eguchi-Kasai K., Tsukumo S., Kijima M. and **Tohyama C.** Effect of a Single Oral Dose of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Immune Function in Male NC/Nga Mice. **Toxicological Sciences**, **66**: 117-124, 2002.
- (6) Kurachi M, Hashimoto S, Obata A, Nagai S, Nagahata T, Inadera H, Sone H, **Tohyama C**, Kaneko S, Kobayashi K, and Matsushima K. Identification of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive genes in mouse liver by serial analysis of gene expression. **Biochem. Biophys Res Commun.** **292**: 368-377, 2002.
- (7) Ikeda M, Inukai N, Mitsui T, Sone H, Yonemoto J, **Tohyama C**, and Tomita T. Changes in fetal brainaromatase activity following in utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure in rats. **Environ. Toxicol. Pharm.** **11**: 1-7, 2002.
- (8) Ishimura R., Ohsako S., Miyabara Y., Sakaue M., Kawakami T., Aoki Y., Yonemoto J. and **Tohyama C.** Increase of glycogen content and glucose transporter 3 (GLUT3) mRNA level in placenta of Holtzman rats after exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. **Toxicol Appl Pharmacol**, **185**: 197-206 (2002)
- (9) Ishimura R, Ohsako S, Kawakami T, Sakaue M, Aoki Y, and **Tohyama C.** Altered protein profile and possible hypoxia in the placenta of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposed rats. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** **178**: 161-171 (2002)
- (10) Ito T, Inouye K, Fujimaki H, **Tohyama C.** and Nohara K. Mechanism of TCDD-

- Induced Suppression of Antibody Production: Effect on T Cell-Derived Cytokine Production in the Primary Immune Reaction of Mice. *Toxicol. Sci.*, **70**: 46-54, 2002.
- (11) Nohara K., Fujimaki H., Tsukumo S., Inouye K., Sone H., and **Tohyama C.** Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on T cell-derived cytokine production in ovalbumin (OVA)-immunized C57Bl/6 mice. *Toxicology*, **172**: 49-58, 2002.
- (12) Nohara K., Izumi H., Tamura S., Nagata R., and **Tohyama C.** Effects of low-dose 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on influenza A virus-induced mortality in mice. *Toxicology*, **170**: 131-138, 2002.
- (13) Ohsako S., Miyabara Y., Sakaue M., Ishimura R., Kakeyama M., Izumi H., Yonemoto J., and **Tohyama C.** Developmental stage-specific effects of perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on reproductive organs of the male rat offspring. *Toxicol Sci*, **66**: 283-292, 2002.
- (14) Wu Q., Ohsako S., Baba T., Miyamoto K., and **Tohyama C.** Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the mouse preimplantation embryos. *Toxicology*, **174**: 119-129, 2002.
- (15) Nishimura N., Miyabara Y., Sato M., Yonemoto J. and **Tohyama C.** Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, **171**: 73-82, 2002.

2. 学会発表

Decreased sensitivity to xenobiotics in a humanized mouse model. Moriguchi, T., Motohashi, H., Aoki, Y., Ohsako, S., Nakajima, O., Fujii-Kuriyama, Y., **Tohyama, C.**, and Yamamoto, M. 14th International Symposium on Microsomes and Drug oxidations (MDO2002), Sapporo, July 22-26, 2002.

野原恵子, 九十九伸一, 伊藤智彦, 山本雅之, 本橋ほづみ, 日田安寿美, 藤井義明, 井上薫, 長井治子, **遠山千春**. T細胞特異的 Constitutive Active Arylhydrocarbon Receptor トランスジェニックマウスの免疫系の解析 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14. (講演要旨集 p. 610)

森口尚, 本橋ほづみ, 細谷朋方, 中島修, 高橋智, 大迫誠一郎, 青木康展, **遠山千春**, 藤井義明, 山本雅之. ヒト型ダイオキシン受容体ノックインマウスの表現型解析. 第25回日本分子生物学会年会, バシフィコ横浜. 2002. 12. 11-14. (講演要旨集 p.777)

T Ito, S Tsukumo, M Yamamoto, H Motohashi, N Suzuki, Y Fujii-Kuriyama, **C Tohyama**, and K Nohara. A constitutively active aryl hydrocarbon receptor mutant induces growth inhibition by cell cycle arrest and apoptosis in Jurkat T cells. Society of Toxicology Annual Meeting, Saltlake City, March, 2003.

K Nohara, S Tsukumo, T Ito, M Yamamoto, H Motohashi, A Hida, Y Fujii-Kuriyama, K Inouye, H Nagai, and **C Tohyama**. Thymocyte alterations in CD2-driven constitutively active arylhydrocarbon receptor (AhR) transgenic mice. Society of Toxicology Annual Meeting, Saltlake City, March, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusunoki, H., Motohashi, H., Katsuoka, F., Morohashi, A., Yamamoto, M. and Tanaka, T.	Solution structure of the DNA-binding domain of MafG.	Nature Str. Biol.	9	252-256	2002
Morimitsu, Y., Nakagawa, Y., Hayashi, H., Fujii, H., Kumagai, T., Nakamura, Y., Osawa, T., Horio, F., Itoh, K., Iida, K., Yamamoto, M. and Uchida, K.	A sulforaphane analogue that potentially activates the Nrf2-dependent detoxification pathway.	J. Biol. Chem.	277	3456-3463	2002
Satoh, K., Itoh, K., Yamamoto, M. , Tanaka, M., Hayakari, M., Ookawa, K., Yamazaki, T., Sato, T., Tsuchida, S. and Hatayama, I.	Nrf2 transactivator-independent GSTP1-1 expression in 'GSTP1-1 positive' single cells inducible in female mouse liver by DEN: a preneoplastic character of possible initiated cells.	Carcinogenesis	23	457-462	2002
Cho, H.Y., Jedlika, A.E., Reddy, S.P.M., Zhang, L.Y., Yamamoto, M. , Kensler, T.W. and Kleeberger, S.R.	Linkage analysis of susceptibility to hyperoxic lung injury: role of Nrf2 as a candidate gene.	Am. J. Res. Cell Mol. Biol.	26	175-182	2002
Kwak, M.K., Itoh, K., Yamamoto, M. and Kensler, T.	Regulation of the expression of Nrf2 transcription factor by cancer chemopreventive agents through antioxidant response element (ARE)-like sequences in its proximal promoter region.	Mol. Cell. Biol.	22	2883-2892	2002
Thimmulappa, R.K., Mai, K.H., Srisuma, S., Kensler, T.W., Yamamoto, M. and Biswal, S.	Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray.	Cancer Res.	62	5196-5203	2002
Muto, A., Tashiro, A., Tsuchiya, H., Kume, A., Kanno, M., Ito, E., Yamamoto, M. and Igarashi, K.	Activation of Maf/AP-1 repressor Bach2 by oxidative stress promotes apoptosis and its interaction with PML nuclear bodies.	J. Biol. Chem.	277	20724-20733	2002
Kobayashi, M., Itoh, K., Suzuki, T., Osanai, H., Nishikawa, K., Katoh, Y., Takagi, Y. and Yamamoto, M.	Identification of the interactive interface and phylogenic conservation of the Nrf2-Keap1 system.	Genes Cells	7	807-820	2002
Dinkova-Kostova, A. T.,	Direct evidence that	Proc. Natl.	99	11908-11913	2002

Holtzclaw, W. D., Cole, R. N., Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Yamamoto, M. and Talalay, P.	sulfhydryl group of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants.	Acad. Sci. USA			
Sasaki, H., Sato, H., Kuriyama-Matsumura, K., Sato, K., Maehara, K., Wang, H., Tamba, M., Itoh, K., Yamamoto, M. and Bannai, S.	Electrophile response element mediated regulation of the expression of the cystine/glutamate exchange transporter.	J. Biol. Chem.	277	44765-44771	2002
Chanas, S.A., Jiang, Q., McMahon, M., McWalter, G.K., McLellan, L.I., Elcombe, C.R., Henderson, C.J., Wolf, C.R., Moffat, G.J., Itoh, K., Yamamoto, M. and Hayes, J.D.	Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase Gsta1, Gsta2, Gstm1, Gstm2, Gstm3 and Gstm4 genes in the livers of male and female mice.	Biochem J.	365	405-416	2002
Sun, J., Hoshino, H., Nakajima, O., Muto, A., Suzuki, H., Tashiro, S., Takahashi, S., Shibahara, S., Alam, J., Taketo, M. M., Yamamoto, M. and Igarashi, K.	Hemoprotein Bach1 regulates enhancer availability of heme oxygenase-1 gene.	EMBO J	21	5216-5224	2002
Katsuoka, F., Motohashi, H., Tamagawa, Y., Kure, S., Igarashi, K., Engel, J.D. and Yamamoto.	Small Maf compound mutants display CNS neuronal degeneration, aberrant transcription and Bach protein mislocalization coincident with myoclonus and abnormal startle response.	M. Mol. Cell. Biol.	23	1163-1174	2002
Ramos-Gomez, M., Dolan, P.M., Itoh, K., Yamamoto, M. and Kensler, T.W.	Influence of <i>nrf2</i> genotype on modulation by oltipraz of benzo[a]pyrene-DNA adducts and tumor yield in mice.	Carcinogenesis		in press	
Kwak, M.K., Wakabayashi, N., Itoh, K., Motohashi, H., Yamamoto, M. and Kensler, T.W.	Modulation of <i>keap1</i> and <i>nrf2</i> - dependent gene expression by cancer chemopreventive dithiolethiones: IDENTIFICATION OF NOVEL GENE CLUSTERS.	J. Biol. Chem.		in press	
Itoh, K., Wakabayashi, W., Katoh, Y., Ishii, T., O'Connor, T. and Yamamoto, M.	Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles.	Genes Cells		in press	
Hirayama, A., Yoh, K., Nagase, S., Ueda, A., Itoh,	EPR imaging and analysis of reducing activity in	Free Rad. Biol. Med.,		in press	

K., Morito, N., Hirayama, K., Takahashi, S., Yamamoto, M. and Koyama, A.	oxidative stress-related Nrf2 transcription factor deficient mice.				
Noda, S., Harada, N., Hida, A., Fujii-Kuriyama, Y., Motohashi, H. and Yamamoto, M.	Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse.	Biochem. Biophys. Res. Commun.		in press	
Takashi Moriguchi, Hozumi Motohashi, Tomonori Hosoya, Osamu Nakajima, Satoru Takahashi, Seiichiro Ohsako, Yasunobu Aoki, Chiharu Tohyama, Yoshiaki Fujii-Kuriyama, and Masayuki Yamamoto.	Distinct specificity of xenobiotic response in AhR-humanized model mouse.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA		in press	
Ishii, T., Itoh, K. and Yamamoto, M.	Roles of Nrf2 in the activation of antioxidant enzyme genes via ARE. <i>(invited review)</i>	Methods Enzymology	348	182-190	2002
Motohashi, H., O'Connor, T., Katsuoka, F., Engel, J.D. and Yamamoto, M.	Integration and diversity of the regulatory network composed of Maf and CNC families of transcription factors. <i>(review paper)</i>	Gene	294	1-12	2002
小林 聡, <u>山本雅之</u>	Nrf2 と小 Maf 群転写因子	分子呼吸器病	6	12-19	2002
加藤恭丈, <u>山本雅之</u>	Nrf2 とレドックス制御	<i>THE LUNG Perspectives</i>	10	71-74	2002

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
野田秀平, <u>山本雅之</u>	Nrf2 遺伝子ノックアウトマウス	井上達, 野田哲生, 野本明男	ヒト型モデル動物	シュブリンガー・フエアラーク	東京	2002	

7

20020410

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.30-P.32の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。