

において 1900、8hr において 1347 の遺伝子リストを得た。

なし

#### D. 考察

インディルビン曝露に対する応答遺伝子数は TCDD や TCDF のそれよりも大幅に多く、apoptosis(Bak, Bad, caspase3)や stress 応答 (NRF2, HSP40)、oncogene(c-myc, p53)など多岐にわたる遺伝子の発現制御に影響を与えることが分かった。これらは AhR 下流の生理機能を反映すると考えられる。一方で、インディルビンは TCDD, TCDF と共通の発現誘導も惹起する。特に CYP1B1 については TCDD, TCDF と同様、もしくはそれ以上の発現誘導を呈する。この遺伝子発現プロファイルの大きな違いが示す生理的意味は、解毒酵素系という生体防御機能を賦活している可能性は示唆されるものの、現在のところ不明であり、さらに詳細な解析を行う必要がある。

#### E. 結論

*In vivo* 曝露実験、がん細胞パネルなどでは著明な生理反応を示さなかったインディルビンの初期応答遺伝子を多数得ることが出来た。誘導のかかった遺伝子レパートリーは TCDD, TCDF と一部を共有しつつ、大半はインディルビン独特のものであった。これらの情報は生理リガンドとしてのインディルビンの作用を解明する糸口となり得るもので、次年度、AhR を介した毒性物質である TCDD, TCDF との比較を MEF を用いて詳細に行う計画である。

#### F. 健康危機情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
分担研究報告書

エストロゲン受容体の転写調節機構への影響の解析に関する研究

分担研究者 加藤 茂明 東京大学分子細胞生物学研究所

研究要旨

内分泌攪乱化学物質が性生殖へ影響を及ぼす作用点の一つに、性ステロイドホルモン作用の攪乱が考えられている。性ステロイドホルモンは核内受容体型転写因子を介した標的遺伝子群の転写制御によりその作用を現す。本研究では、核内受容体の転写制御機能を分子レベルで解析することで、内分泌かく乱化学物質の作用点を明らかにする。具体的には、性ステロイドホルモンと結合する核内受容体の転写促進領域の同定、及びこれら受容体の転写共役因子群を同定する。

A. 研究目的

性ステロイドホルモン（エストロゲン：女性ホルモン、アンドロゲン：男性ホルモン）は、各組織において特徴ある生理活性を示す。最近この組織特異的な生理作用は結合する核内受容体の局在よりも、相互作用する核内共役因子群の細胞種特異的な機能によると考えられている。そこで本研究では、これら転写共役因子群の同定をを中心に据える。

B. 研究方法

核内受容体の転写共役因子は、最近になって複合体を形成することが明らかになっている。現在まで、ヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を有し CBP-p300、p160 ファミリーを含む複合体と、HAT 活性を持たない DRIP/TRAP 複合体の2種が存在する。いずれの複合体も核内受容体共通の転写共役因子複合体と考えられ、組織特異性には別の因子が必要と考

えられる。そこで本研究では HeLa 細胞核抽出液を用い、エストロゲン受容体(ER)に結合する新たな転写共役因子複合体の精製を試みた。

C. 研究結果

ヒト ER に結合する転写共役因子群の同定を、HeLa 核抽出液からいくつかの吸着カラムを用いて行った結果、既知の転写共役因子複合体に加え、新たな転写共役因子複合体として TRRAP 及び GCN5 を含む複合体を単離した。

以前から本研究室では ER 特異的な転写共役因子(p68、p72)の同定及び機能解析を行ってきた。更に既知転写共役因子複合体との相互作用を検索した結果、CBP-p300、p160 ファミリーを含む複合体と相互作用することを明らかにした(Watanabe et al., 2001)。しかしながらこの因子では組織特異性を説明できない。そこで今回新たに HeLa 細胞核抽出液か

ら複合体の精製を行なった。方法としては、ヒト ER $\alpha$  のリガンド結合領域 (AF-2) をエストロゲン存在下で、プローブタンパクとして、いくつかの吸着カラムを用いて巨大複合体の単離を行なった。その結果 TRRAP 及び GCN5 を含む複合体が ER にリガンド依存的に結合することが分かった。更にこの複合体は、ER のみならず AR や VDR などの他の核内レセプターにも作用することが判明し、第 3 のクラスの新たな転写共役因子複合体と考えている (Yanagisawa et al., 2002)。更にこの複合体のエストロゲン依存性乳癌細胞の増殖における役割を検討したところ、TRRAP が鍵分子であることが判明した。現在、この複合体の転写制御機能における機能の詳細を解析しているところである。

#### D. 考察

ヒト ER に結合する転写共役因子群の同定を、HeLa 核抽出液からいくつかの吸着カラムを用いて行った結果、既知の転写共役因子複合体に加え、新たな転写共役因子複合体として TRRAP 及び GCN5 を含む複合体を単離した。

以前から本研究室では ER 特異的な転写共役因子(p68、p72)の同定及び機能解析を行ってきた。更に既知転写共役因子複合体との相互作用を検索した結果、CBP-p300、p160 ファミリーを含む複合体と相互作用することを明らかにした (Watanabe et al., 2001)。しかしながらこの因子では組織特異性を説明できない。そこで今回新たに HeLa 細胞核抽出液から複合体の精製を行なった。方法として

は、ヒト ER $\alpha$  のリガンド結合領域 (AF-2) をエストロゲン存在下で、プローブタンパクとして、いくつかの吸着カラムを用いて巨大複合体の単離を行なった。その結果 TRRAP 及び GCN5 を含む複合体が ER にリガンド依存的に結合することが分かった。更にこの複合体は、ER のみならず AR や VDR などの他の核内レセプターにも作用することが判明し、第 3 のクラスの新たな転写共役因子複合体と考えている (Yanagisawa et al., 2002)。更にこの複合体のエストロゲン依存性乳癌細胞の増殖における役割を検討したところ、TRRAP が鍵分子であることが判明した。現在、この複合体の転写制御機能における機能の詳細を解析しているところである。

#### E. 結論

エストロゲン受容体の転写制御機構を分子レベルで解明する事を目的に、エストロゲンに相互作用する新規転写共役因子複合体を同定した。更にこの結果からエストロゲン依存性乳癌の増殖機構の一端を初めて明らかにする事が出来た。今後ダイオキシン受容体とエストロゲン受容体が相互作用する転写共役因子複合体を精製・検索を行い、ダイオキシンのエストロゲン攪乱作用の分子機構の一端を解明する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

○ 1. Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa, S., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Takeuchi, Y., Shibuya, H., Gotoh, Y., Matsumoto,

- K., Kato, S.: Inhibition of adipogenesis by cytokines with suppression PPAR $\gamma$  function through the TAK1/TAB1-NIK mediated cascade. *Nature Cell Biol.*, 2003 (in press).
2. Nakamichi, Y., Shukunami, C., Yamada, T., Aihara, K., Kawano, H., Sato, T., Nishizaki, Y., Yamamoto, Y., Shindo, M., Yoshimura, K., Kawaguchi, H., Hiraki, Y., Kato, S.: Chondromodulin-I (ChM-I) is a bone remodeling factor. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 636-644, 2003.
- 3. Sato, T., Matsumoto, T., Yamada, T., Watanabe, T., Kawano, H., Kato, S.: Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **300**, 167-171, 2003.
- 4. Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y., Nagasawa, H., MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., Kato, S.: Nuclear receptor function requires a TFTC-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, **9**, 553-562, 2002.
- 5. Takeyama, K., Ito, S., Yamamoto, A., Tanimoto, H., Furutani, T., Kanuka, H., Miura, M., Tabata, T., Kato, S.: Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in drosophila. *Neuron*, **35**, 855-864, 2002 .
- 6. Furutani, T., Watanabe, T., Tanimoto, K., Hashimoto, T., Koutoku, H., Kudoh, M., Shimizu, Y., Kato, S., Shikama, H.: Stabilization of androgen receptor protein is induced by agonist, not by antagonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **294**, 779-784, 2002.
- 7. Kato, S.: Androgen receptor structure and function from knock-out mouse. *Clin Pediatr Endocrinol*, **11**, 1-7, 2002.
8. Kato, S., Yoshizawa, T., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets. *Hormone Research*, **57**, 73-78, 2002.
- 9. Kitagawa, H., Yanagisawa, J., Fuse, H., Ogawa, S., Yogiashi, Y., Okuno, A., Nagasawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, T., Kato, S.: Ligand selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation function-1 (AF-1) by a CBP-containing HAT complex. *Mol. Cell. Biol.*, **22**, 3698-3706, 2002.
- 10. Matsui, D., Sakari, M., Sato, T., Murayama, A., Takada, I., Kim, M., Takeyama, K., Kato, S.: Transcriptional regulation of the mouse steroid 5 $\alpha$ -reductase type II gene by progesterone in brain. *Nucleic Acids Res.*, **30**, 1387-1393, 2002.
11. Sakaue, H., Konishi, M., Ogawa, W., Asaki, T., Mori, T., Yamasaki, M., Takata, M., Ueno, H., Kato, S., Kasuga, M., Itho, N.: Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue. *Genes & Development*, **16**, 908-912, 2002.
- 12. Nawata, H., Goto, K., Morinaga, H., Yanase, T., Yanagisawa, J., Kato, S., Nomura, M., Okabe Taijiro, Takayanagi, R.: Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Sciences*, **9**, 57-70, 2002.

13. Shimosawa, T., Shibagaki, Y., Ishibashi, K., Kitamura, K., Kangawa, K., Kato, S., Ando, K., Fujita, T.: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*, **105**, 106-111, 2002.
14. Mailloux, A. A., Spencer-Dene, B., Dillion, C., Ndiaye, D., Savona-Baron, C., Itoh, N., Kato, S., Dichson, C., Thiery, J. P., Bellusci, S.: Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo. *Development*, **129**, 53-60, 2002.
15. Harada, H., Toyono, T., Toyoshima, K., Yamasaki, M., Itoh, N., Kato, S., Sekine, K., Ohuchi, H.: FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors. *Development*, **129**, 1533-1541, 2002.
16. Suzawa, M., Tamura, Y., Fukumoto, S., Miyazono, K., Fujita, T., Kato, S., Takeuchi, Y.: Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: a possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation. *J. Bone Miner. Res.*, **17**, 240-248, 2002.
- 17. Lee, H.-S., Miyauchi, K., Nagata, Y., Fukuda, R., Sasagawa, S., Endoh, H., Kato, S., Horiuchi, H., Takagi, M., Ohta, A.: Employment of the human estrogen receptor  $\beta$  ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters. *J. Biochem.*, **131**, 399-405, 2002.

厚生労働科学研究補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
分担研究報告書

子宮筋腫における特異的遺伝子の検索とダイオキシン関連遺伝子の変動

分担研究者 有菌幸司 熊本県立大学

研究要旨

ダイオキシンリスクおよび内在性リガンドを解析する際、有用な試料を選択し、特異的に発現する遺伝子を標的遺伝子として、リスク評価を行うことは重要であると考えられる。今回、子宮筋腫と正常部位、および GnRH セラピー処置を施した患者より摘出した子宮筋腫と正常部位を用いてサブトラクション法にて、共通性は認められないものの子宮筋腫部位と正常部位の間で差として認められる遺伝子を見出した。さらに、GnRH セラピー処置子宮筋腫部位・正常部位と非処置の子宮筋腫部位と正常部位の各組織でダイオキシン類関連遺伝子の発現を解析した結果、GnRH セラピー処置・非処置で子宮内 ER $\beta$  と AhR の発現が異なっていることを明らかにした。

A. 研究目的

子宮筋腫は、女性ホルモン依存性の良性腫瘍と考えられ、ダイオキシンリスク評価に有用な生体試料の一つと考えられる。そこで、本研究は、生体試料として子宮筋腫に着目し、組織特異性の高い遺伝子を検索すること、併せて、ダイオキシン関連遺伝子の変動を解析することを目的とした。

B. 研究方法

東京大学医学部より享受された子宮筋腫および正常部位と GnRH セラピー処置を施した患者より摘出した子宮筋腫と正常部位を用いた。

子宮筋腫特異的遺伝子の検索には、サブトラクション法（Clontech PCR-select Subtraction）を用い、PCR クローンを TA ベクターにライゲーション（Promega）し

た後、大腸菌に形質転換し、約 400 個のクローンを選択した。これら cDNA のスクリーニングにはマイクロアレイ法を用い、子宮筋腫・正常部位間において、2 倍以上の差として認められた遺伝子の候補を取り上げ配列を決定した。各遺伝子の定量解析には、リアルタイム PCR 法を用いた。

ダイオキシンリスク評価の基礎的データの集積を目的として、AhR を含むダイオキシン類関連遺伝子の発現解析をリアルタイム PCR 法にて行った。

C. 研究結果

摘出した子宮を用いて、共通性は認められないものの筋腫部位と正常部位の間で差として認められる遺伝子を見出し、GnRH セラピー処置・非処置で子宮

内 ER $\beta$  と AhR の発現が異なっていることを明らかにした

マイクロアレイ法を用いサブトラクションから、子宮筋腫および正常子宮で差として認められた7つの陽性クローンを得た。リアルタイム PCR 法で定量解析を行ったところ、3 検体の間で共通の発現様式を示す遺伝子ではないものの、3 つのクローンで子宮筋腫および正常子宮間で差が認められた。

AhR に関して、GnRH セラピー処置患者では正常組織部位の方が筋腫よりも高い AhR の発現が認められ、GnRH セラピー非処置患者では筋腫組織部位の方が正常組織よりも高い AhR の発現が認められた。この事実は AhR のリガンド制御作用が子宮筋腫および子宮で異なっていることを示していると考えられる。また、ER $\beta$  は、GnRH セラピー処置患者で正常子宮組織部位よりも、筋腫部位の方が ER $\beta$  の発現が抑制されていた。ER $\alpha$  は ER $\beta$  よりも、子宮筋腫部位・正常部位ともに発現量が少なく、ER $\beta$  は E2 の制御機構に大きく寄与している可能性が示唆された。

#### D. 考察

子宮筋腫と正常部位間では、明らかに遺伝子の挙動が異なることが確かめられた。今回解析に用いた検体数は少ないため、子宮筋腫特異的な遺伝子を検索するため多くの検体を用いた解析を進める必要がある。

ダイオキシン類関連ヒト遺伝子の挙動が、

子宮筋腫・正常部位間で異なる可能性が示唆された。今後、これら遺伝子群の解析をすすめることで子宮をはじめとしたヒト臓器においてダイオキシン類および内在性リガンドによる制御機構解明が可能となろう。

#### E. 結論

今回設計した、リアルタイム PCR 用プライマーを用いて、子宮におけるヒトダイオキシン受容体関連遺伝子の解析・定量分析を行うことが可能となった。今後、評価可能な遺伝子数を増やすことで、ヒト臓器におけるダイオキシン類および内在性リガンドに対する制御機構解明の一助とする。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Y. Takao, K. Yamashita, S. Kohra, M. Inudo, M. Nagae, N. Tominaga, Y. Ishibashi, J. Sekizawa, S. Miyairi, and K. Arizono, (2003) High sensitivity analysis of indirubin by silylation using GC/MS, *Journal of Health Science*, Vol.49, No.1: 88-90

K. Ura, T. Kai, S. Sakata, T. Iguchi, and K. Arizono, (2002) Aquatic Acute Toxicity Testing Using The Nematode *Caenorhabditis elegans*, *Journal of Health Science*, Vol.48, No.6: 583-586

K. Uchida, A. Suzuki, Y. Kobayashi, David L. Buchanan, T. Sato, H. Watanabe, Y. Katsu, J. Suzuki, K. Asaoka, C. Mori, K. Arizono, and T. Iguchi, (2002)

Bisphenol-A Administration During Pregnancy Results in Fetal Exposure in Mice and Monkeys, *Journal of Health Science*, Vol.48, No.6: 579-582.

H. Nakata, M. Kawazoe, K. Arizono, S. Abe, T. Kitano, H. Shimada, W. Li, X. Ding, (2002) Organochlorin pesticides and polychlorinated biphenyl residues in foodstuffs and human tissues from china, and human, *Arch Environ Contam Toxicol.*, Vol.43No.4: 473-480

T. Matsuno, K. Ura, R. Sonoda, Y. Kohara, H. Uesugi, K. Arizono, T. Iguchi, and N. Tominaga,(2002) Sensing of chemical substances using gene expression patterns in *C. elegans* *Sensors and Materials* Vol.14 No.7 395-406

N. Tominaga, M. Tomoeda, S. Kohra, Y. Takao, M. Nagae, K. Ueda, Y. Ishibashi, T. Kai, and K. Arizono(2002) A Convenient Sublethal Assay of Alkylphenol and Organotin Compounds Using the Nematode *Caenorhabditis elegans* *Journal of Health Science* Vol.48, No.6: 555-559

## 2.学会発表

甲斐利典,浦 和寛,坂田幸子,有菌幸司,線虫を用いた重金属の生態影響評価,バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会(2002,9 東京)

富永伸明,松野哲也,園田理沙,浦 和寛,

高良真也,上杉裕子,小原雄治,井口泰泉,有菌幸司,線虫 *C. elegans* の遺伝子発現パターンによるステロイドホルモンのセンシング,日本内分泌攪乱科学物質学会(環境ホルモン学会)第5回研究発表会(2002,11 広島)

浦 和寛,中本貴士,古賀由香里,甲斐利典,坂田幸子,上杉裕子,小原雄治,井口泰泉,有菌幸司,センチュウ *C. elegans* の成長に及ぼすビスフェノールAの影響解析,日本内分泌攪乱科学物質学会(環境ホルモン学会)第5回研究発表会(2002,11 広島)

高尾雄二,山下浩平,高良真也,犬童真紀子,長江真樹,富永伸明,石橋康弘,関沢純,宮入伸一,有菌幸司,GC/MS 分析のためのインディルビンのトリメチルシリル化,日本内分泌攪乱科学物質学会(環境ホルモン学会)第5回研究発表会(2002,11 広島)

富永伸明,松野哲也,園田理沙,浦和寛,高良真也,上杉裕子,小原雄治,井口泰泉,有菌幸司,化学物質評価を目指した線虫 cDNA マイクロアレイによるホルモン特異的遺伝子発現のプロファイリング,環境トキシコロジー (2002,10 広島)

園田理沙,松野哲也,富永伸明,浦和寛,高良真也,上杉裕子,小原雄治,井口泰泉,有菌幸司,線虫 cDNA マイクロアレイを用いた新規バイオアッセイ,日本農芸化学会、西日本支部会(2002,10 熊本)

有菌幸司,線虫及び酵母を用いた DNA マ  
イクロアレイと Toxicogenomics,第 122 年  
会日本薬学会要旨集-1,(2002,4 千葉)

G. 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
- 3.その他(データベース等) なし

厚生労働科学研究補助金(食品・化学物質安全総合研究事業)

分担研究報告書

2,3,7,8 四塩化ジベンゾパラジオキシンの発生毒性のインディルビンによる修飾

分担研究者 安田 峯生 広島国際大学保健医療学部

研究要旨

ダイオキシンの毒性発現機構に関わるアリアル hidrocarbon 受容体の内在性リガンド候補であるインディルビン 100 mg/kg を妊娠 11 1/4 および 12 1/4 日のマウスに経口投与し、12 1/2 日に、ダイオキシンの中で最も毒性の強い 2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン 5~20 µg/kg を経口投与した。妊娠 18 1/2 日に母体を屠殺し、胎児の口蓋裂及び水腎の発生を調べた。インディルビンは単独では発生毒性を示さなかった。現在のところ、ダイオキシンの発生毒性のインディルビンによる修飾は認められていない。

A. 研究目的

ダイオキシンの発生毒性作用はアリアル hidrocarbon 受容体 (AhR) を介することが証明されている。最近、生体内に存在するインディルビン (ldb) が AhR のリガンドになることが報じられた。本研究は ldb がダイオキシンの発生毒性作用をどのように修飾するかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

C57BL/6J マウスを交配し、産仔発見日の午前 0 時を妊娠 0 日とした。妊娠 11 1/4 日と 12 1/4 日に、前処置として、溶媒または ldb 100 mg/kg 体重を胃管により強制経口投与した。妊娠 12 1/2 日に 2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) の 0、5、10 または 20 µg/kg 体重を強制経口投与した。いずれも溶媒にはコーンオイルを用いた。妊娠 18 1/2 日に母体を屠殺し、胎児の口蓋及び腎臓を観察した。

C. 研究結果

インディルビンは単独では発生毒性を示さなかった。ダイオキシンの発生毒性のインディルビンによる修飾は、現在のところ

認められていない。

報告書作成時点で、溶媒前処置 4 群、ldb 前処置 4 群合計 8 群について 1 群 1~3 母体の剖検が終了したところで、例数が不十分ではあるか、コーンオイルのみを投与した群及び ldb とコーンオイルを投与した群では、胎児には口蓋裂は誘発されず、水腎の発生も自然発生頻度の範囲内であった。TCDD の 5 µg/kg では溶媒前処置群、ldb 前処置群ともに口蓋裂は見られなかった。TCDD10 または 20 µg/kg の投与により口蓋裂、水腎が誘発されたが、その頻度には ldb 前処置群と溶媒前処置群の間に有意な差は認められなかった。

D. 考察

ldb は AhR のリガンドとして作用することが報告されているので、ダイオキシン類似の作用を発揮する可能性がある。しかし、ダイオキシン感受性の高い C57BL/6J マウスの口蓋裂及び水腎発生感受期に、100 mg/kg×2 回の大量投与を行っても胎児の奇形を誘発することはなく、ldb には発生毒性作用はないものと思われる。また、受容体との結合に際して TCDD と競合することが

考えられるが、現在のところ TCDD の発生毒性を増強あるいは抑制する効果は認められていない。しかし、現在の例数では微妙な修飾効果を評価するには不十分である。口蓋裂のような大奇形ばかりではなく、口蓋ヒダ異常のような小奇形も評価指標として解析するのが有効かもしれない。また、Idb の用量、前処置と TCDD 投与までの時間間隔についても、Idb の体内動態を踏まえた検討が必要である。

#### E. 結論

C57BL マウスでは、Idb は 100 mg/kg を妊娠 11～12 日に 1 日 1 回 2 日間投与しても発生毒性作用を示さず、妊娠 12 日に投与された TCDD 5～20 µg/kg の発生毒性作用も修飾しなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ogura H, Yasuda M, Nakamura S, Yamashita H, Mikoshiba K, Ohmori H: Neurotoxic damage of granule cells in the dentate gyrus and the cerebellum and cognitive deficit following neonatal administration of phenytoin in mice. *J. Neuropathol. Exp Neurol.* 61, 956-967, 2002.

##### 2. 学会発表

1) 安田峯生, 隅田寛, 浅岡一雄, 山下敬介, 角崎英志, 井上稔: ダイオキシン胎生期・授乳期暴露のアカゲザル生殖器発

育への影響. 環境ホルモン学会第 5 回研究発表会要旨集, 355 (抄録), 2002. (環境ホルモン学会第 5 回研究発表会, 2002 年 11 月 25-26 日, 広島)

2) 飯田景子, 釜中慶朗, 鈴木樹理, 渡辺邦夫, 安田峯生, 久保田俊一郎, 浅岡一雄: ダイオキシン類のサル子宮内膜におよぼす影響の DNA チップによる解析. 環境ホルモン学会第 5 回研究発表会要旨集, 109 (抄録), 2002. (環境ホルモン学会第 5 回研究発表会, 2002 年 11 月 25-26 日, 広島)

3) 安田峯生, 隅田寛, 角崎英志, 井上稔, 山下敬介: ダイオキシン胎生期・授乳期暴露を受けたアカゲザル児の腎臓異常. 第 42 回日本先天異常学会学術集会抄録集, 107 (抄録), 2002. (第 42 回日本先天異常学会学術集会, 2002 年 7 月 10-12 日, 浜松)

4) Sugihara K, Yamada T, Kitamura S, Ohta S, Yamashita K, Okamura S, Yasuda M, Fujii-Kuriyama Y, Saeki K, Matsui S, Matsuda T: Ah-receptor-mediated induction of drug-metabolizing enzymes by indirubin and indigo. *Organohalogen Compounds*, 59, 453-456 (Short paper), 2002. (22<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 11-16, Barcelona, Spain)

G. 知的財産所有権の出願、登録状況  
なし。

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

関澤 純

#### 1. 論文発表

Sekizawa J, Suter G, Birnbaum L : Integrated Human and Ecological Risk Assessment : A Case Study of Tributyltin and Triphenyltin Compounds, *J. Human and Ecological Risk Assessment*. 9(1) 325-342. (2003)

Suter G, Vermeire T, Munns WR, Sekizawa J : Framework for the Integration of Health and Ecological Risk Assessment , *J. Human and Ecological Risk Assessment*. 9(1) 281-302. (2003)

Suter G, Munns WR, Sekizawa J : Types of Integration in Risk Assessment and Management , and Why They Are Needed, *J. Human and Ecological Risk Assessment*. 9(1) 273-280. (2003)

関澤 純:リスクコミュニケーションの課題、農業と経済、「食品安全性確保の考え方—リスクアナリシスとは何か」2002.12 臨時増刊号、79-90

関澤 純:2002 年日本リスク研究学会第15回春季シンポジウム「食の安全とリスクへの対応」日本リスク研究学会誌、14(1): 3, 44-50

関澤 純:化学物質の安全性とリスクコミュニケーション、安全工学 42(1): 36-43 (2003)

関澤 純:リスク評価の国際動向とわが国での課題、日本リスク研究学会誌、14(1): 88-95.(2002)

大竹千代子、関澤 純、杉森伸吉、安部明美、鬼武一夫、島井哲史、武井玲子:化学製品リスクの認知と行動についてのアンケートの解析、日本リスク研究学会誌、13 (2), 92-100 (2002)

関澤 純:内分泌攪乱化学物質のリスクアセスメントとリスクコミュニケーション、最新医学, 57,273-278 (2002)

関澤 純:リスクコミュニケーションの課題、農業と経済、2002.12 臨時増刊「食品安全性確保の考え方—リスクアナリシスとは何か」、79-90 (2002)

関澤 純:化学物質対策とレギュラトリ・サイエンス、日本リスク研究学会誌、13 (2), 17-22, (2002)

関澤 純:化学物質による健康のリスク評価、ケミカルエンジニアリング、47(2), 104-109 (2002)

井上 達、五十嵐勝秀、関澤 純:内分泌攪乱物質の作用機序からみたヒトへの健康障害、日本医師会雑誌、127(2), 197-201 (2002)

#### 2. 学会発表・講演

関澤 純、大屋幸江:実験動物における吸入急性毒性値の他経路急性毒性値からの予測、日本動物実験代替法学会 (2002.12, 東京)

関澤 純、高橋美加:AhR の内在性リガンドを考慮に入れたダイオキシンリスクの再評価、日本内分泌かく乱物質学会 (2002.11, 広島)

関澤 純、村山武彦:食品安全のリスクコミュニケーションはいかにあるべきか、日本リスク研究学会第15回研究発表会 (2002.11, 京都)

関澤 純:食の安全におけるリスクアナリシスの役割、第1回リスクアナリシス・ワークショップ (2002.11, 東京)

関澤 純:次世代リスク評価におけるバイオアッセイの役割、第8回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性研究会合同シンポジウム (2002.9, 東京)

関澤 純:化学物質の人への健康影響リスク、第22回農業環境シンポジウムおよび第2回有機化合物研究会合同シンポジウム(2002.9、つくば)

関澤 純:食品安全のためのリスクコミュニケーション、日本リスク研究学会「食の安全とリスク対応」研究会 (2002.9, 東京)

Sekizawa J & Matsuda T : Endogenous Ligands of Arylhydrocarbon Receptor and Interaction with Dioxins, 22nd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, (2002.8, Barcelona)

関澤 純:環境問題とリスクコミュニケーション、千葉大学総合研究プロジェクト「環境健康科学センター」公開シンポジウム (2002.6、千葉)

関澤 純:「環境ホルモン物質」による人の健康リスクを考える、環境リスクに関する水俣国際シンポジウム、みなまたシンポジウム実行委員会 (2002.3, 水俣)

鈴木 和博

#### 1. 論文発表

Adachi, R., Takeuchi, K., and Suzuki, K. (2002) Antisense Oligonucleotide to Cofilin Enhances Respiratory Burst and Phagocytosis in Opsonized Zymosan-stimulated Mouse Macrophage J774.1 Cells. *J Biol Chem* 277, 45566-45571

Matsui, S., Matsumoto, S., Adachi, R., Kusui, K., Hirayama, A., Watanabe, H., Ohashi, K., Mizuno, K., Yamaguchi, T., Kasahara, T., and Suzuki, K. (2002) LIM kinase 1 modulates opsonized zymosan-triggered activation of macrophage-like U937 cells. Possible involvement of phosphorylation of cofilin and reorganization of actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 277, 544-549

#### 2. 学会発表

平山明子、安達玲子、笠原忠、鈴木和博 : LIM キナーゼ 1 によるマクロファージ様 U937 細胞の機能修飾について 日本免疫学会 2002 年 12 月

渡辺秀実、安達玲子、平山明子、笠原忠、鈴木和博 : 白血球の遺伝子発現に対する内分泌攪乱化学物質の影響 日本生化学会 2002 年 10 月

平山明子、松井幸子、松本幸子、笠原忠、安達玲子、鈴木和博、大橋一正、水野健作 : LIM キナーゼ 1 によるマクロファージ様 U937 細胞の機能修飾について 第三回 Pharmacology-Hematology シンポジウム 2002 年 6 月

安達玲子、武内恒成、鈴木和博 : 食細胞の反応性に対するコフィリンアンチセンスの効果 日本細胞生物学会 2002 年 5 月

加藤 茂明

#### 1. 論文発表

Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa, S., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Takeuchi, Y., Shibuya, H., Gotoh, Y., Matsumoto, K., Kato, S.: Inhibition of adipogenesis by cytokines with suppression PPAR $\gamma$  function through the TAK1/TAB1-NIK mediated cascade. *Nature Cell Biol.*, 2003 (in press).

Nakamichi, Y., Shukunami, C., Yamada, T., Aihara, K., Kawano, H., Sato, T., Nishizaki, Y., Yamamoto, Y., Shindo, M., Yoshimura, K., Kawaguchi, H., Hiraki, Y., Kato, S.: Chondromodulin-I (ChM-I) is a bone remodeling factor. *Mol. Cell Biol.*, 23, 636-644, 2003.

Sato, T., Matsumoto, T., Yamada, T., Watanabe, T., Kawano, H., Kato, S.: Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 300, 167-171, 2003.

Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y.,

- Nagasawa, H., MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., Kato, S.: Nuclear receptor function requires a TFIIA-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, **9**, 553-562, 2002.
- Takeyama, K., Ito, S., Yamamoto, A., Tanimoto, H., Furutani, T., Kanuka, H., Miura, M., Tabata, T., Kato, S.: Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in drosophila. *Neuron*, **35**, 855-864, 2002 .
- Furutani, T., Watanabe, T., Tanimoto, K., Hashimoto, T., Koutoku, H., Kudoh, M., Shimizu, Y., Kato, S., Shikama, H.: Stabilization of androgen receptor protein is induced by agonist, not by antagonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294**, 779-784, 2002.
- Kato, S.: Androgen receptor structure and function from knock-out mouse. *Clin Pediatr Endocrinol*, **11**, 1-7, 2002.
- Kato, S., Yoshizawa, T., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets. *Hormone Research*, **57**, 73-78, 2002.
- Kitagawa, H., Yanagisawa, J., Fuse, H., Ogawa, S., Yogiashi, Y., Okuno, A., Nagasawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, T., Kato, S.: Ligand selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation function-1 (AF-1) by a CBP-containing HAT complex. *Mol. Cell Biol.*, **22**, 3698-3706, 2002.
- Matsui, D., Sakari, M., Sato, T., Murayama, A., Takada, I., Kim, M., Takeyama, K., Kato, S.: Transcriptional regulation of the mouse steroid 5 $\alpha$ -reductase type II gene by progesterone in brain. *Nucleic Acids Res.*, **30**, 1387-1393, 2002.
- Sakaue, H., Konishi, M., Ogawa, W., Asaki, T., Mori, T., Yamasaki, M., Takata, M., Ueno, H., Kato, S., Kasuga, M., Itho, N.: Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue. *Genes & Development*, **16**, 908-912, 2002.
- Nawata, H., Goto, K., Morinaga, H., Yanase, T., Yanagisawa, J., Kato, S., Nomura, M., Okabe Taijiro, Takayanagi, R.: Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Sciences*, **9**, 57-70, 2002.
- Shimosawa, T., Shibagaki, Y., Ishibashi, K., Kitamura, K., Kangawa, K., Kato, S., Ando, K., Fujita, T.: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*, **105**, 106-111, 2002.
- Mailleux, A. A., Spencer-Dene, B., Dillion, C., Ndiaye, D., Savona-Baron, C., Itoh, N., Kato, S., Dichson, C., Thiery, J. P., Bellusci, S.: Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo. *Development*, **129**, 53-60, 2002.
- Harada, H., Toyono, T., Toyoshima, K., Yamasaki, M., Itoh, N., Kato, S., Sekine, K., Ohuchi, H.: FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors. *Development*, **129**, 1533-1541, 2002.
- Suzawa, M., Tamura, Y., Fukumoto, S., Miyazono, K., Fujita, T., Kato, S., Takeuchi, Y.: Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: a possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation. *J. Bone Miner. Res.*, **17**, 240-248, 2002.
- Lee, H.-S., Miyauchi, K., Nagata, Y., Fukuda, R., Sasagawa, S., Endoh, H., Kato, S., Horiuchi, H., Takagi, M., Ohta, A.: Employment of the human estrogen receptor  $\beta$  ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters. *J. Biochem.*, **131**, 399-405, 2002.

宮入 伸一

1. 論文発表

Yuji Takao, Kohei Yamashita, Shinya Kohra, Makiko Inudo, Masaki Nagase, Nobuaki Tominaga, Yasuhiro Ishibashi, Jun Sekizawa, Shinichi Miyairi and Koji Arizono. High sensitivity analysis of indirubin by silylation using GC/MS.

*J. Health Sci.*, 49(1), 88-90 (2003).

2. 学会発表

武井亜樹、野原 孝、高畠 亨、宮入伸一（日大・薬）、環境汚染化学物質のエストロゲン生合成酵素におよぼす直接作用の検討、（第46回日本薬学会関東支部大会 平成14年10月26日 東京）

高尾雄二、山下浩平、高良真也（長崎大・環境）、犬童真紀子（熊本県大・環境共生）、江真樹（長崎大・環境）、富永伸明（有明工専）、石橋康弘（長崎大・環境保全セ）、関沢 純（国立医薬品食品衛生研究所）、宮入伸一（日大・薬）、有菌幸司（熊本県大・環境共生）GC/MS分析のためのインディルビンのトリメチルシリル化、（日本内分泌攪乱化学物質学会第5回研究発表会 平成14年11月26日 広島）

三井沙恵、武井亜樹、児島伸枝、高畠 亨（日大・薬）、松田知成（京大院・地球環境）、関澤 純（国立医薬品食品衛生研）、宮入伸一（日大・薬）、ダイオキシン受容体結合性を有する indirubin の酵素イムノアッセイ法の開発、（第123回日本薬学会年会 平成15年3月28日 長崎）

佐伯 憲一

1.論文発表

K Saeki, T Matsuda, T Kato, K Yamada, T Mizutani, S Matsui, K Fukuhara, & N Miyata, Activation of the human Ah receptor by aza-polycyclic aromatic hydrocarbons and their halogenated derivatives, *Biol. Pharm. Bull.* (2003) 26, in press.

K Yamada, T Suzuki, A Kohara, M Hayashi, A Hakura, T Mizutani, & K Saeki, Effect of 10-aza-substitution on benzo[a]pyrene mutagenicity in vivo and in vitro, *Mutat. Res.* (2002) 521, 187-200.

T Kato, T Matsuda, S Matsui, T Mizutani, & K Saeki, Activation of the aryl hydrocarbon receptor by methyl yellow and related congeners: structure-activity relationships in halogenated derivatives, *Biol. Pharm. Bull.* (2002) 25, 446-471.

Y Hirano, M Uehara, K Saeki, T Kato, K Takahashi, & T Mizutani, The influence of quinolines on coumarin 7-hydroxylation in bovine liver microsomes and human CYP2A6, *J. Health. Sci.* (2002) 48, 118-125.

松田 知成

1. 論文発表

M Yasui, S Matsui, Y.R. Santosh Laxmi, N Suzuki, SY Kim, S Shibutani, T Matsuda, Mutagenic events induced by 4-hydroxyequilin in *supF* shuttle vector plasmid propagated in human cells, *Carcinogenesis*, (accepted, 2003)

T. Kato, T. Matsuda, S. Matsui, T. Mizutani, and K. Saeki. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by methyl yellow and related congeners: structure-activity relationships in halogenated derivatives *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 466-471, 2002

松井三郎ら、*水*, 44, 38-40, 2002

松田知成、松井三郎：ヒト尿中に存在する強力な AhR リガンド、インディルビン(解説/特集)医学の歩み、201, 157-158, 2002

## 2. 学会発表

T. Matsuda et al. The 2<sup>nd</sup> Pacific Conference on Reproductive Biology and Environmental Sciences, p35-37, Nov. 2002

J. Adachi et al. 22<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, Toxicology II, p13-15, Aug. 2002

J. Adachi et al. International Symposium on Endocrine Active Substances and Supplementary Workshop, p55-56, Nov. 2002

安田 峯生

## 1. 論文発表

Ogura H, Yasuda M, Nakamura S, Yamashita H, Mikoshiba K, Ohmori H: Neurotoxic damage of granule cells in the dentate gyrus and the cerebellum and cognitive deficit following neonatal administration of phenytoin in mice. *J. Neuropathol. Exp Neurol.* 61, 956-967, 2002.

## 2. 学会発表

安田峯生, 隅田寛, 浅岡一雄, 山下敬介, 角崎英志, 井上稔: ダイオキシン胎生期・授乳期暴露のアカゲザル生殖器発育への影響. 環境ホルモン学会第5回研究発表会要旨集, 355 (抄録), 2002. (環境ホルモン学会第5回研究発表会, 2002年11月25-26日, 広島)

飯田景子, 釜中慶朗, 鈴木樹理, 渡辺邦夫, 安田峯生, 久保田俊一郎, 浅岡一雄: ダイオキシン類のサル子宮内膜におよぼす影響の DNA チップによる解析. 環境ホルモン学会第5回研究発表会要旨集, 109 (抄録), 2002. (環境ホルモン学会第5回研究発表会, 2002年11月25-26日, 広島)

安田峯生, 隅田寛, 角崎英志, 井上稔, 山下敬介: ダイオキシン胎生期・授乳期暴露を受けたアカゲザル児の腎臓異常. 第42回日本先天異常学会学術集会抄録集, 107 (抄録), 2002. (第42回日本先天異常学会学術集会, 2002年7月10-12日, 浜松)

Sugihara K, Yamada T, Kitamura S, Ohta S, Yamashita K, Okamura S, Yasuda M, Fujii-Kuriyama Y, Saeki K, Matsui S, Matsuda T: Ah-receptor-mediated induction of drug-metabolizing enzymes by indirubin and indigo. *Organohalogen Compounds*, 59, 453-456 (Short paper), 2002. (22<sup>nd</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 11-16, Barcelona, Spain)

北村 繁幸

## 1. 論文発表

T. Fujimoto, S. Kitamura, S. Sanoh, K. Sugihara, S. Yoshihara, N. Fujimoto and S. Ohta: Estrogenic Activity of an Environmental Pollutant, 2-Nitrofluorene, after Metabolic Activation by Rat Liver Microsomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, in press (2003).

- O.Ueda, S.Kitamura, K.Ohashi, K.Sugihara and S.Ohta  
Xanthine Oxidase-Catalyzed Metabolism of 2-Nitrofluorene, a Carcinogenic Air Pollutant, in Rat Skin. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(4) in press (2003).
- S.Kitamura, T.Suzuki, S.Ohta and N.Fujimoto  
Antiandrogenic Activity of the Organophosphorus Pesticide Fenthion and Related Compounds, and the Effect of Metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 111(4), in press (2003).
- S.Kitamura, T.Suzuki, T.Kadota, M.Yoshida, K.Ohashi and S.Ohta  
*In Vitro* Metabolism of Fenthion and Fenthion Sulfoxide by Liver Preparations of Sea Bream, Goldfish and Rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(2), 179-186 (2003).
- S.Kitamura, M.Ohmegi, S.Sanoh, K.Sugihara, S.Yoshihara, N.Fujimoto and S.Ohta  
Estrogenic Activity of Styrene Oligomers after Metabolic Activation by Rat Liver Microsomes. *Environmental Health Perspectives*, 111(3), in press (2003).
- O.Ueda, S.Kitamura, and S.Ohta  
Deacylation of *N*-Arylformides and *N*-Arylacetamides by Formamidase in Rat Liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(12), 1297-1299 (2002).
- S.Kitamura, N.Jinno, S.Ohta, H.Kuroki and N.Fujimoto  
Thyroid Hormonal Activity of the Flame Retardants Tetrabromobisphenol A and Tetrachlorobisphenol A. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293(1), 554-559 (2002).
- O.Ueda, S.Kitamura, and S.Ohta  
Metabolism of 2-Nitrofluorene, an Environmental Pollutant, by Liver Preparations of Sea Bream, *Pagrus major*. *Xenobiotica*, 32(8), 667-682 (2002).
- S.Kitamura, Y.Kohno, Y.Okamoto, M.Takeshita and S.Ohta  
Reductive Metabolism of  $\square\square$ -Ketoalkyne, 4-Phenyl-3-butyn-2-one, by Rat Liver Preparations. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(4), 414-420 (2002).
- S.Sanoh, S.Kitamura, K.Sugihara and S.Ohta  
Cytochrome P450 1A1/2 Mediated Metabolism of *trans*-Stilbene in Rats and Humans. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(3), 397-400 (2002).
- S.Kitamura, Y.Shimizu, Y.Shiraga, M.Yoshida, K.Sugihara and S.Ohta  
Reductive Metabolism of *p,p'*-DDT and *o,p'*-DDT by Rat Liver Cytochrome P450. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(2), 113-118 (2002).
- K.Sugihara, T.Yamada, S.Kitamura, S.Ohta, K.Yamashita, S.Okamura, M.Yasuda, Y.Fujii-Kuriyama, K.Saeki, S.Matsui and T.Matuda  
Ah-receptor-mediated induction of drug-metabolizing enzymes by indirubin and indigo. *Organohalogen Compounds*, 59, 453-456 (2002).
- S.Kitamura, Y.Shiraga, Y.Shimizu, K.Sugihara and S.Ohta  
Reductive Metabolism of *p,p'*-DDT and *o,p'*-DDT by Rat Liver Cytochrome P450. *Organohalogen Compounds*, 56, 37-40 (2002).
- S.Kitamura, S.Sanoh, M.Ohmegi, T.Fujimoto, Y.Kohno, K.Sugihara, N.Fujimoto and S.Ohta  
Metabolic Activation of Proestrogens by Rat Liver Microsomes. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 98 (2002).
- Y.Shiraga, S.Kitamura, Y.Shimizu, K.Sugihara and S.Ohta  
Metabolism of DDT by Rat Liver and the Inductive Effect on Drug Metabolizing Enzymes. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 131 (2002).
- T.Suzuki, S.Kitamura, S.Ohta and N.Fujimoto  
Screening Test for Antiandrogenic Compounds in the Environment. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 132 (2002).
- K.Sugihara, T.Yamada, S.Kitamura, S.Ohta, K.Yamashita, S.Okamura, M.Yasuda, Y.Fujii-Kuriyama, K.Saeki, S.Matsui and T.Matuda  
AhR-mediated Induction of Drug-Metabolizing enzymes by Indirubin and Indigo. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 133 (2002).
- S.Sanoh, K.Sugihara, S.Kitamura, S.Yoshihara, N.Fujimoto, H.Watanabe and S.Ohta  
Structure-Activity Relationship and Effects of Estrogenic Stilbenes on Reproductive Organs. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 134 (2002).
- T.Fujimoto, S.Kitamura, K.Sugihara, S.Sanoh, S.Yoshihara and S.Ohta  
Metabolic Activation of Proestrogen, 2-Nitrofluorene. *Environmental Sciences*, 9(2&3), 135 (2002).
2. 学会発表  
Sugihara, K., Yamada, T., Kitamura, S., Ohta, S., Yamashita, K., Okamura, S., Yasuda, M., Fujii-Kuriyama, Y.,

Saeki, K., Matsui, S. and Matuda, T.: Ah-receptor-mediated induction of drug-metabolizing enzymes by indirubin and indigo. *Organohalogen Compounds*, 59: 453-456, 2002. DIOXIN2002 August 11-16. 2002 Barcelona, Spain

山田剛士、杉原数美、北村繁幸、太田 茂、山下敬介、岡村さおり、安田峯生、藤井義明、佐伯憲一、松井三郎、松田知成 Ah receptor の内在性リガンド候補 indirubin による CytochromeP450 誘導、講演要旨集 p 182 第5回環境ホルモン学会 2002年10月

杉原数美、山田剛士、北村繁幸、太田 茂、山下敬介、岡村さおり、安田峯生、藤井義明、佐伯憲一、松井三郎、松田知成：内在性 Ah レセプターリガンド候補 indirubin による酵素誘導と TCDD との競合作用、講演要旨集 p321 第17回日本薬物動態学会 2002年11月20-22日

有菌 幸司

#### 1. 論文発表

Y. Takao, K. Yamashita, S. Kohra, M. Inudo, M. Nagae, N. Tominaga, Y. Ishibashi, J. Sekizawa, S. Miyairi, and K. Arizono, (2003) High sensitivity analysis of indirubin by silylation using GC/MS, *Journal of Health Science*, Vol.49, No.1: 88-90

K. Ura, T. Kai, S. Sakata, T. Iguchi, and K. Arizono, (2002) Aquatic Acute Toxicity Testing Using The Nematode *Caenorhabditis elegans*, *Journal of Health Science*, Vol.48, No.6: 583-586

K. Uchida, A. Suzuki, Y. Kobayashi, David L. Buchanan, T. Sato, H. Watanabe, Y. Katsu, J. Suzuki, K. Asaoka, C. Mori, K. Arizono, and T. Iguchi, (2002) Bisphenol-A Administration During Pregnancy Results in Fetal Exposure in Mice and Monkeys, *Journal of Health Science*, Vol.48, No.6: 579-582.

H. Nakata, M. Kawazoe, K. Arizono, S. Abe, T. Kitano, H. Shimada, W. Li, X. Ding, (2002) Organochlorin pesticides and polychlorinated biphenyl residues in foodstuffs and human tissues from

甲斐利典、浦 和寛、坂田幸子、有菌幸司、線虫を用いた重金属の生態影響評価、バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会(2002,9 東京)

有菌幸司、線虫及び酵母を用いたDNAマイクロアレイと Toxicogenomics, 第122年会日本薬学会要旨集-1, (2002,4 千葉)

江馬 眞

#### 1. 論文発表

Ema, M. (2002) Antiandrogenic effects of dibutyl phthalate and its metabolite, monobutyl phthalate, in rats. *Cong. Anom.*, 42, 297-308.

Ema, M. and Miyawaki, E. (2002)

Suppression of uterine decidualization correlated with reduction in serum progesterone levels as a cause of preimplantation embryonic loss induced by diphenyltin in rats. *Reprod. Toxicol.*, 16, 309-317.

Ema, M. and Miyawaki, E. (2002) Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod. Toxicol.*, 16, 71-76.

江馬 眞 (2002) 有機スズの生殖発生毒性、環境ホルモン学会ニューズレター, 4, 6.

広瀬明彦、西川秋佳、江馬 眞、紅林秀雄、山田雅巳、長谷川隆一 (2002). メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)の毒性情報、水環境学会誌、25, 491-496.

小泉睦子、大野泰雄、広瀬雅雄、江馬 眞、広瀬明彦、井上 達、長谷川隆一(2002)

DINP の毒性評価と耐容1日摂取量の算定、日本食品化学会雑誌 9, 39-45.

## 2. 学会発表

Ema, M. and Miyawaki, E. (2003) Decreased anogenital distance (AGD) and undescended testes in fetuses of rats given monobutyl phthalate (MBEP) during pregnancy. Society of Toxicology, 42<sup>th</sup> Annual Meeting(The Toxicologist, 72 (S-12), 274, 2003)

Koizumi M, Nishida N, Enami T, Sunaga M, Horikawa H, Kamata E, Ema M, Hasegawa R. (2003) Comparative toxicity study of 3-aminophenol in newborn and young rats. Society of Toxicology, 42<sup>th</sup> Annual Meeting(The Toxicologist, 72 (S-12), 385, 2003)

Hasegawa R, Koizumi M, Noda A, Ito Y, Furukawa M, Fujii S, Kamata E, Ema M, (2003) Higher susceptibility of newborn rats to 3-methylphenol than young. Society of Toxicology, 42<sup>th</sup> Annual Meeting, (The Toxicologist, 72 (S-12), 390, 2003)

江馬 眞 (2003) 可塑剤フタル酸エステルのラット次世代の発生に及ぼす影響、第5回生殖・発生毒性東京セミナー

江馬 眞 (2002) 内分泌かく乱化学物質問題の現状と将来、第 23 回 In vitro 発生毒性研究会

江馬 眞、宮脇英美子 (2002) 偽妊娠ラットの子宮脱落膜反応に及ぼすジフェニルスズの影響、第 42 回日本先天異常学会 (Cong. Anom., 42, 272-273, 2002)

江馬 眞 (2002) ジブチルフタレート及び代謝物モノブチルフタレートの抗アンドロゲン作用、第 42 回日本先天異常学会シンポジウム (Cong. Anom., 42, 234, 2002)

江馬 眞、宮脇英美子、原園 景 (2002) 可塑剤 butyl benzyl phthalate のラット雄胎児における生殖系発生に及ぼす機能影響、第 29 回日本トキシコロジー学会

前川京子、小出達夫、斎藤博幸、原園 景、江馬 眞、谷本 剛、岡田敏史 (2002)、エルカトニン製剤の含有評価における問題、第 38 回全国衛生化学技術協議会