

したが、*in vitro* での転写活性化能は、-0.7 kbp 以下の領域でも必要十分であった。しかし、アンドロゲン依存性の発現調節は、-1.3 kbp 以下のプロモーターレポーターにおいてはみられず上流域の-1356/-1777 の構造が要求されることが示された。しかし、ここに ARE 類似の結合部位等は見られない。その応答機構の解明は今後の課題である。

E. 結論

マウスとラットで共通の構造をもつ機能的な ER β の発現プロモーターが同定された。すなわち、前立腺におけるエストロゲン受容体が、発生学的にも生理的にも調節的に発現変動していることが示された。そのことが前立腺を、内分泌かく乱物質の胎仔期新生仔期の低量暴露に対して、感受性の高い臓器にしている可能性が考えられた。また、ER β の遺伝子上流域がクローニングされ転写活性化能が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) © Fujimoto, N., Honda, H., Kitamura, S. Effects of environmental estrogenic chemicals on API mediated transcription with estrogen receptors alpha and beta, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, In press (2004).
- 2) © Fujimoto, N., Kohta, R., Kitamura, S., Honda, H. Estrogenic activity of an antioxidant, nordihydroguaiaretic acid (NDGA), *Life Science*, In press (2003).
- 3) © Fujimoto, N., Honda, H. Effects of environmental estrogenic compounds on growth of a transplanted estrogen responsive pituitary tumor cell line in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 41, 1711-1717 (2003).
- 4) Kitamura, S., Suzuki, T., Fujimoto, N., Ohta, S. Antiandrogenic activity of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds, and the effect of metabolism. *Env. Health Persp.*, 111, 503-508. (2003)
- 5) Kitamura, S., Ohmegi, M., Sanoh, K., Sugihara, K., Yoshihara, S., Fujimoto, N., Ohta, S. Estrogenic Activity of Styrene Oligomers after Metabolic Activation by Rat Liver Microsomes. *Env. Health Persp.* 111: 329-334 (2003)
- 6) Kitamura, S., Sanoh, S., Kohta, R., Suzuki, T., Sugihara, K., Fujimoto, N., Ohta, S. Metabolic activation of proestrogenic diphenyl and related compounds by rat liver microsomes. *Journal of Health Science* 49, 298-310 (2003).
- 7) Sanoh, S., Kitamura, S., Sugihara, S., Fujimoto, N., Ohta, S. Estrogenic Activity of Stilbene Derivatives. *Journal of Health Science* 49, 359-367 (2003).
- 8) © Fujimoto, T., Kitamura, S., Sanoh, S., Sugihara, K., Yoshihara, S., Fujimoto, N., Ohta, S. Estrogenic activity of an environmental pollutant, 2-nitrofluorene, after metabolic activation by rat liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun.* 303, 419-426 (2003).
- 9) Yin, H., Bhattacharjee, D., Fujimoto, N., Nakatani, T., Ito, A. : Tumorigenesis in infant C3H/HeN mice exposed to tritiated water (HTO), *J.*

Radiat. Res., 43, 345-351, 2003

G-2. 学会発表

- 1) ◎ 藤本成明、本田浩章、五十嵐勝秀、菅野純、井上達 エストロゲン応答ラット下垂体細胞 GH3 における低濃度ビスフェノール A (BPA) 応答遺伝子の cDNA マイクロアレイによる検索 第 76 回日本内分泌学会学術総会、横浜、2003 (日本内分泌学会雑誌 79, 10404)
- 2) ◎ 鈴木智晴、北村繁幸、太田公規、遠藤泰之、藤本成明、太田茂 カルボラン骨格を含む創製アンドロゲンアンタゴニストの構造活性相関 日本薬学会 第 123 回年会、長崎、2003 (要旨集 P2I-402)
- 3) 吉原新一、水垂亨、藤本成明、五十嵐一雄、太田茂 Bisphenol A のエストロゲン活性代謝物の構造決定 日本薬学会 第 123 回年会、長崎、2003 (要旨集 P2I-399)
- 4) 藤本成明、本田浩章、五十嵐勝秀、菅野純、井上達 ラット下垂体細胞エストロゲン応答遺伝子の cDNA マイクロアレイによる解析、内分泌攪乱化学物質特別シンポジウム、湘南、2003.
- 5) ◎ 藤本成明、本田浩章、五十嵐勝秀、菅野純、井上達 cDNA マイクロアレイによるエストロゲン依存性下垂体腫化関連遺伝子の検索 第 62 回日本癌学会総会、名古屋、2003 (日本癌学会総会記事 2644PP)
- 6) 幸田龍紀、北村繁幸、鈴木智晴、佐能正剛、杉原数美、太田茂、藤本成明 スチルベン誘導体の内分泌攪乱活性発現における構造要因およびその代謝的活性化 環境ホルモン学会第 6 回研究発表会、仙台 2003
- 7) ◎ 北村繁幸、鈴木智晴、幸田龍紀、佐能正剛、杉原数美、吉原新一、太田茂、藤本成明 エストロゲン活性を示すビスフェノール類の構造と活性の相関性およびその前駆物質の活性化 環境ホルモン学会第 6 回研究発表会、仙

台 2003

- 7) ◎ 鈴木智晴、北村繁幸、太田茂、藤本成明 抗アンドロゲン物質の代謝による活性変動 環境ホルモン学会第 6 回研究発表会、仙台 2003

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Table 1. mRNA levels of ERs, AR, probasin and kallikrein S3 in different prostate lobes in F344 rats at 10 and 52 weeks old

Lobe	ER α (fmol/pmol G3P)	ER β (fmol/pmol G3P)	AR (fmol/pmol G3P)	probasin (fmol/pmol G3P)	Kallikrein S3 (fmol/pmol G3P)
10 weeks old					
ventral p.	0.03 \pm 0.00	152.7 \pm 49.5	2.82 \pm 0.11	40.0 \pm 5.1	3064 \pm 81
lateral p.	1.62 \pm 0.11	52.9 \pm 1.1	2.63 \pm 0.23	721.1 \pm 98.8	7.4 \pm 0.0
dorsal p.	0.44 \pm 0.12	55.3 \pm 2.5	2.82 \pm 0.28	612.5 \pm 81.2	1.6 \pm 0.2
coagulating g.	0.16 \pm 0.03	1.1 \pm 0.3	0.42 \pm 0.12	26.8 \pm 10.1	0.2 \pm 0.0
seminal v.	0.28 \pm 0.02	0.3 \pm 0.1	0.50 \pm 0.06	7.5 \pm 5.2	2.2 \pm 0.8
52 weeks old					
ventral p.	0.73 \pm 0.26	305.3 \pm 54.8	25.4 \pm 6.7	55.8 \pm 4.1	10605 \pm 2122
lateral p.	11.30 \pm 2.47	106.3 \pm 23.3	10.6 \pm 1.8	973.9 \pm 44.3	44.3 \pm 26.3
dorsal p.	2.14 \pm 0.81	89.8 \pm 13.2	9.2 \pm 1.6	1693.1 \pm 196.0	107.2 \pm 35.3
coagulating g.	2.04 \pm 0.77	33.8 \pm 7.3	5.4 \pm 1.4	252.0 \pm 93.4	0.4 \pm 0.2
seminal v.	3.32 \pm 1.52	8.5 \pm 1.3	11.2 \pm 3.6	35.0 \pm 15.3	0.2 \pm 0.1
Mean \pm SEM (n=5)					

Table 2. mRNA levels of ERs, probasin and kallikrein S3 in different prostate lobes in intact and castrated F344 rats

Lobe	Treatment	ER α (fmol/pmol G3P)	ER β (fmol/pmol G3P)	probasin (fmol/pmol G3P)	Kallikrein S3 (fmol/pmol G3P)
ventral p.	intact	0.03 \pm 0.00	152.7 \pm 18.5	40.0 \pm 5.1	3064 \pm 81
	castration	1.40 \pm 0.41*	84.7 \pm 20.7*	3.1 \pm 0.3**	0.2 \pm 0**
dorsal p.	intact	0.44 \pm 0.12	55.3 \pm 2.5	612.5 \pm 81.2	1.6 \pm 0.2
	castration	2.19 \pm 0.36*	23.5 \pm 2.3**	45.5 \pm 15.3**	0.5 \pm 0.2**
seminal v.	intact	0.28 \pm 0.02	0.3 \pm 0.1	7.5 \pm 5.2	2.2 \pm 0.8
	castration	36.20 \pm 4.3**	8.8 \pm 3.1**	10.3 \pm 3.1	44.7 \pm 10.3**

Mean \pm SEM (n=5)

* and **, significant difference from each control value at p<0.05 and p<0.01, respectively

Table 3. Body, ventral prostate weights, serum T (testosterone), and mRNA levels of ERs and AR in the ventral prostate of F344 rats treated with T and E2 (estradiol)

	Number of animal	body w. (g)	ventral prostate w. (mg/100g B.W.)	Serum T (ng/ml)	ER α (fmol/pmol G3P)	ER β (fmol/pmol G3P)	AR (fmol/pmol G3P)
2 weeks-treatment							
Control	5	158 \pm 4.1	40.2 \pm 5.6	0.9 \pm 0.20	1.30 \pm 0.11	83.0 \pm 7.5	224 \pm 25
Castration	4	141 \pm 6.6	6.5 \pm 0.4 ^{##}	Not detected	4.51 \pm 0.61 ^{##}	4.1 \pm 0.4 ^{##}	67 \pm 13 ^{##}
T	5	165 \pm 4.5	104.8 \pm 9.7	2.8 \pm 0.15	0.29 \pm 0.06 ^{##}	91.4 \pm 9.3	172 \pm 26
T+E2 0.1mg	5	138 \pm 1.9 ^{**}	112.5 \pm 6.2	3.6 \pm 0.34	0.42 \pm 0.09	85.1 \pm 5.4	108 \pm 13
T+E2 0.5mg	5	154 \pm 2.7	123.8 \pm 8.5	3.4 \pm 0.05	0.42 \pm 0.07	90.3 \pm 12.0	143 \pm 18
T+E2 2.5mg	5	143 \pm 5.4 [*]	111.9 \pm 9.2	3.3 \pm 0.20	0.46 \pm 0.08	79.5 \pm 7.6	108 \pm 7
4 weeks-treatment							
Control	5	254 \pm 6.0	107 \pm 2.0	1.6 \pm 0.07	0.21 \pm 0.06	37.3 \pm 4.4	131 \pm 8
Castration	5	178 \pm 4.9	8.5 \pm 1.2 ^{##}	Not detected	1.40 \pm 0.30 ^{##}	34.8 \pm 2.2 ^{##}	61 \pm 4 ^{##}
T	7	245 \pm 3.7	202 \pm 3.5	2.3 \pm 0.03	0.17 \pm 0.04	32.6 \pm 4.0	165 \pm 35
T+E2 0.1mg	7	224 \pm 6.1 [*]	217 \pm 4.2 [*]	2.1 \pm 0.15	0.33 \pm 0.03 ^{**}	43.9 \pm 7.7	176 \pm 27
T+E2 0.5mg	7	212 \pm 4.3 ^{**}	247 \pm 10.1 ^{**}	2.6 \pm 0.03	0.40 \pm 0.07 [*]	41.5 \pm 7.5	145 \pm 18
T+E2 2.5mg	7	189 \pm 3.3 ^{**}	218 \pm 6.9 [*]	2.6 \pm 0.16	0.35 \pm 0.12	59.7 \pm 6.7	142 \pm 22

##, significant difference from the control value at p<0.01

* and **, significant difference from the T alone value at p<0.05 and p<0.01, respectively

Table 4A. mRNA levels of testosterone responsive genes in the ventral prostate of F344 rats treated with T (testosterone) and/or E2 (estradiol)

	Probasin (nmol/pmol G3P)	Kallikrein S3 (nmol/pmol G3P)	CRP1 (nmol/pmol G3P)
2 weeks-treatment			
Control	9.8 ± 3.0	20.5 ± 4.5	1195 ± 207
Castration	0.8 ± 0.1 [#]	0.04 ± 0.01	1 ± 0.4
T	13.4 ± 1.2	34.4 ± 9.6	1314 ± 225
T+E2 0.1mg	16.0 ± 3.8	24.9 ± 6.8	1081 ± 192
T+E2 0.5mg	30.6 ± 5.2	46.5 ± 3.0	1587 ± 322
T+E2 2.5mg	48.9 ± 13.6 ^{**}	31.7 ± 6.3	1793 ± 333
4 weeks-treatment			
Control	7.8 ± 2.2	113 ± 12.9	1698 ± 285
Castration	0.5 ± 0.2 [#]	0.02 ± 0.01	0.12 ± 0.02
T	14.9 ± 3.5	141 ± 13.5	1347 ± 182
T+E2 0.1mg	28.1 ± 4.5	220 ± 21.3 ^{**}	1097 ± 213
T+E2 0.5mg	23.8 ± 6.8	249 ± 31.6 [*]	1833 ± 234
T+E2 2.5mg	40.4 ± 5.8 ^{**}	219 ± 35.7	1753 ± 202

[#], significant difference from the control value at p<0.05

^{*} and ^{**}, significant difference from the T alone value at p<0.05 and p<0.01, respectively

Table 4B. mRNA levels of testosterone responsive genes in the ventral prostate of F344 rats treated after 24 hour-treatment with T and/or E2

	Probasin (nmol/pmol G3P)	Kallikrein S3 (nmol/pmol G3P)	CRP1 (nmol/pmol G3P)
Control	36.0 ± 5.1	26.0 ± 0.3	580 ± 53
Castration	2.2 ± 0.8 ^{##}	0.0 ± 0.01 ^{##}	10 ± 0.5 ^{##}
T	36.2 ± 3.3	23.8 ± 2.6	621 ± 59
T+E2 0.5mg	36.3 ± 4.4	31.0 ± 4.8	664 ± 15
T+E2 2.5mg	34.9 ± 7.6	25.9 ± 4.7	637 ± 50

^{##}, significant difference from the control value at p<0.01 (N=4)

Fig. 1. The structure of the 5' flanking region of the mouse ER β gene

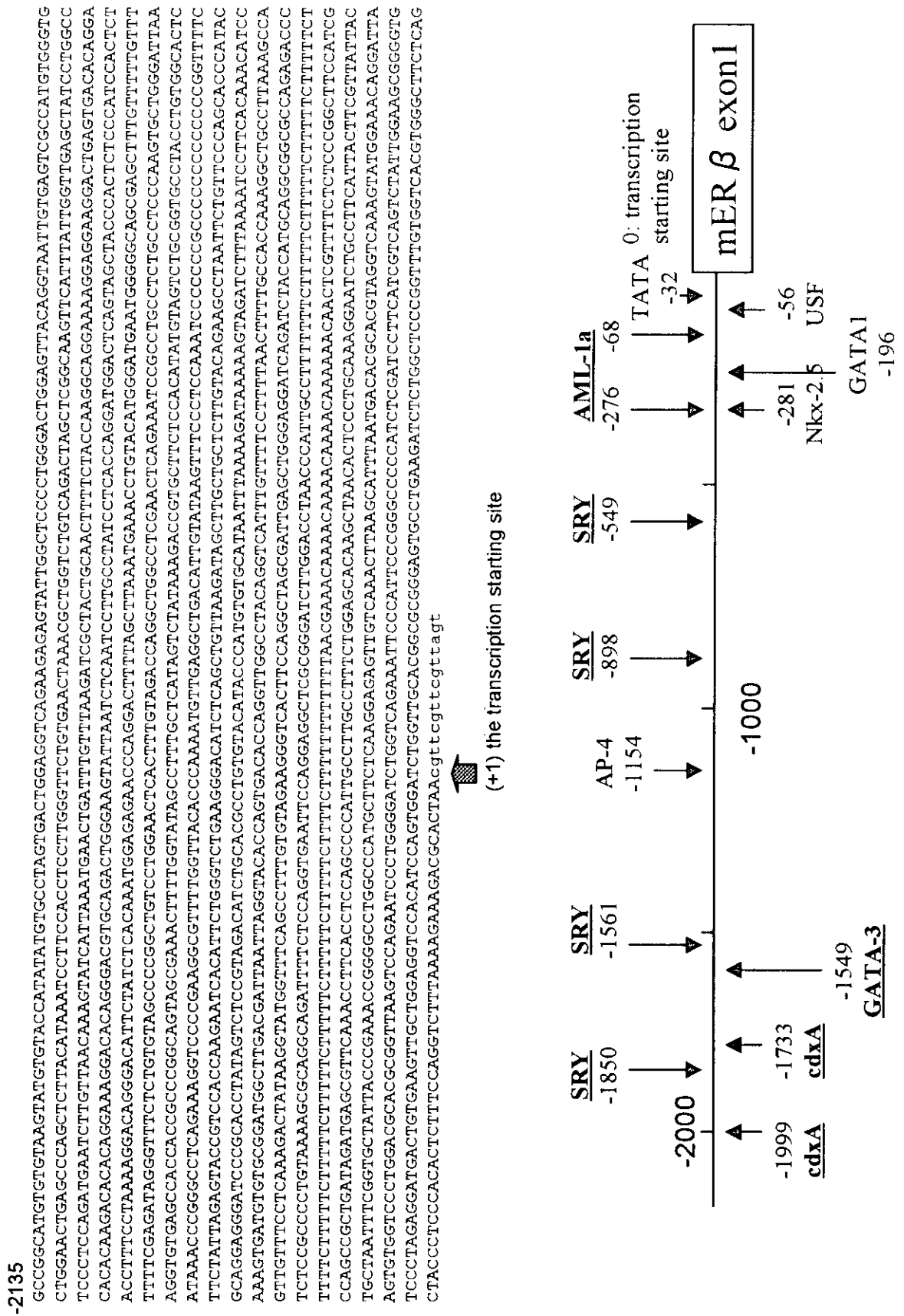


Fig.2 Promoter activities of 5' flanking regions of mouse ER β gene

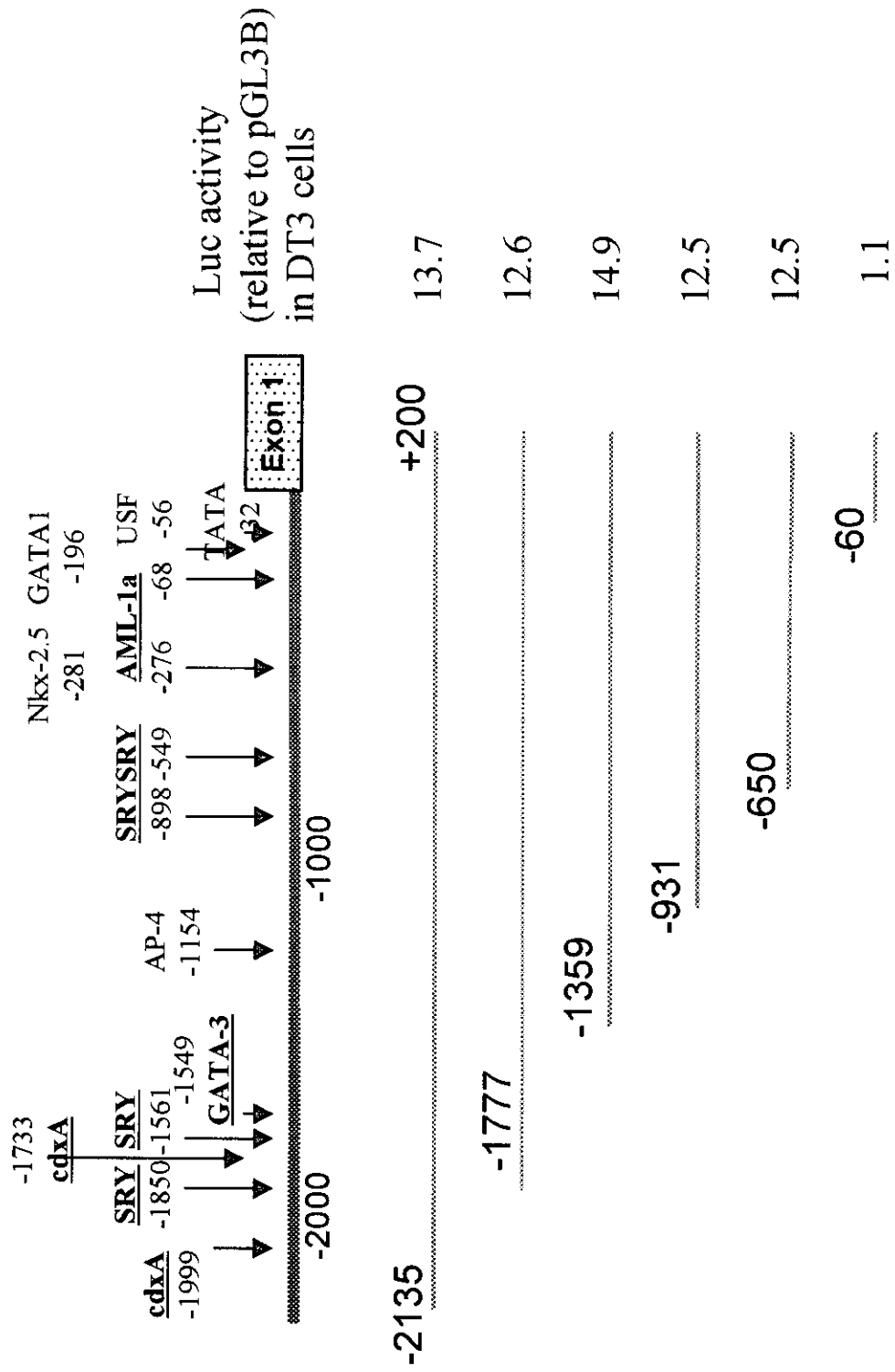
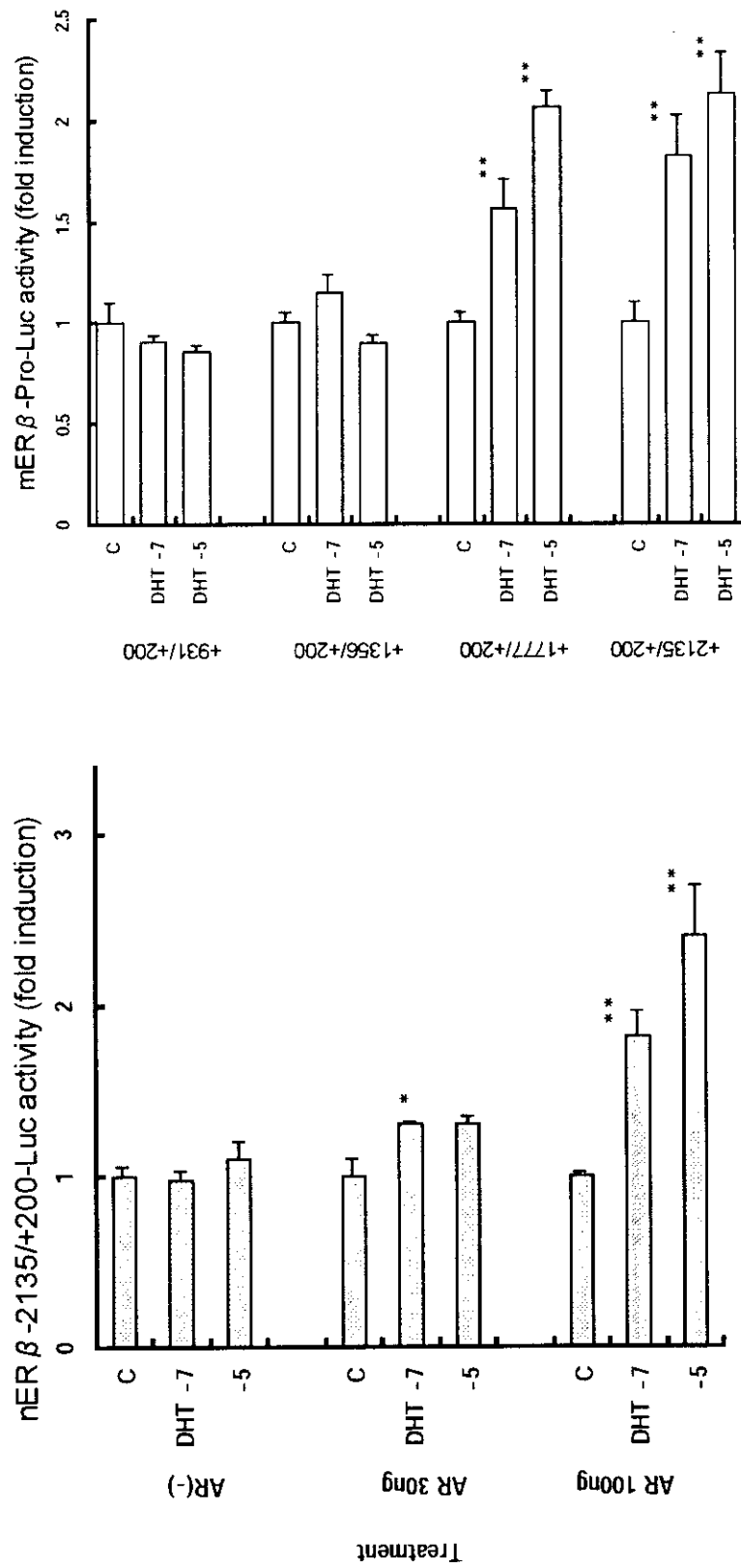


Fig.3. Testosterone and the receptor dependent transactivation of the mER β promoter

A. DHT and AR dependent induction of mER β -2135/+200-luc activity B. DHT responses of truncated mER β promoters



* DT3 cells were transfected with mER β -promoter-luc with an AR expression vector.
DHT: Dihydrotestosterone

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

マイクロアレイ基盤整備

遺伝子発現の網羅的検索と、インフォマティクスの確立

分担研究者 五十嵐 勝秀 国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・主任研究官

研究要旨

DNA マイクロアレイ解析技術による班員サポートを継続して行った。昨年度に引き続き笹野班員、井口班員、今年度からは加藤茂明班員とも共同研究を行った。

本研究は、当研究班での幅広い研究対象に DNA マイクロアレイ解析技術を適用することで、他の研究機関では得られないホルモン作用メカニズムを同定することを目指している。そのために昨年度から本格的に開始した Affymetrix 社の Genechip システムによる各班員の研究サポートを今年度も継続した。今年度実施したサポート研究は、(1) 笹野公伸班員とヒト血管平滑筋細胞に対するテストステロン、アロマターゼ阻害作用、(2) 井口泰泉班員とマウス新生児視床下部に対する DES 影響、(3) 加藤茂明班員と Androgen receptor knock-out (ARKO) mice ovary における遺伝子発現変化、の3テーマである。

A. 研究目的

本研究の目的は、当研究班での幅広い研究対象に DNA マイクロアレイ解析技術を適用することで、他の研究機関では得られないホルモン作用メカニズムを同定することである。

すなわち、

ホルモン受容体はリガンド依存的転写因子として特定の遺伝子（群）を発現させ、胎生期には形態形成プログラムをも制御する。この遺伝子発現カスケードは、臓器ごとにその発生・発達段階により多種多様であると考えられている。例えば、ホルモン活性物質の *in vivo* 試験として従来から行われている子宮肥大試

験や Hershberger 試験における比較的単純な endpoint でさえ、幾重かの反応カスケードの結果であると考えられる。このカスケードの解析は容易ではないが、近年進歩の著しい DNA マイクロアレイ技術を導入することにより包括的かつ迅速な検討を行う方法が開けてきた。そこで本研究では、当班へ DNA マイクロアレイ技術を導入し、各班員が実施中の研究を網羅的遺伝子発現解析という側面からサポートする体制を整えることとした。

B. 研究方法

各班員と協議の下、共同研究を行い、組織もしくは細胞の検体の供与を受け、

DNA マイクロアレイ解析データ解析結果を班員にフィードバックすることで研究をサポートする。

すなわち、
各班員からの検体からの RNA の分離
精製

マウス組織を分離後すみやかに RNAlater (Ambion 社) に浸漬し、RNase を不活化する。その際、組織の厚さが 5mm 以下となるように細切した。その後、RNA 抽出操作まで -80°C にて保存し、RNAlater を除いた後、ISOGEN (日本ジーン社) または、TRIzol (インビトロジェン社) または、RNeasy キット (キアゲン社) を用いて全 RNA を抽出した。得た全 RNA は、ISOGEN, TRIzol 精製の RNA についてはキアゲン社の RNeasy キットを用いてさらに精製した。一部を電気泳動し RNA の純度および分解の有無を検討した。

Genechip 解析

全 RNA 5 μ g を取り、アフィメトリクス社のプロトコールに従い、T7 プロモーターの付加したオリゴ dT プライマーを用い逆転写し cDNA を調製し、得た cDNA をもとに第二鎖を合成し、二本鎖 DNA とした。次に T7 RNA ポリメラーゼ (アフィメトリクス社キット) を用い、ビオチン化 CTP を共存させつつ cRNA を合成した。cRNA はキアゲン社の RNeasy キットにて精製後、300-500bp となるよう断片化し、Genechip ターゲット液とした。Genechip には MOE430A, MOE430B, MGU74Av2 (マウス)、RGU34A (ラット)、HGU133A, HGU95A (ヒト)、を用いた。ハイブリダイゼーションは 45°C にて 16 時間行い、バッファーによる洗浄後、phycoerythrin (PE) ラベルストレプトアビジンにて染色し、専用スキャナーでスキャンしてデータを得た。結果は主にシリコンジェネティクス社の Genespring

を用いて解析した。

C. 研究結果

笹野班員、井口班員、加藤班員の 3 人と共同研究を実施した。特に加藤班員との共同研究により、ARKO により予想以上に広範な遺伝子発現変化が生じることが分かった。

各班員の研究サポート

今年度は、(1) 笹野公伸班員とヒト血管平滑筋細胞に対するテストステロン、アロマターゼ阻害作用、(2) 井口泰泉班員とマウス新生児視床下部に対する DES 影響、(3) 加藤茂明班員と Androgen receptor knock-out (ARKO) mice ovary における遺伝子発現変化、について、Genechip システムを用いて網羅的遺伝子発現解析サポートを実施した。具体的には、各班員より送られた細胞もしくは組織サンプルから当方で RNA を抽出し、Genechip システム解析に必要な反応を行い、データを得、得られたデータを各班員と共同で解析した。以下に各々の研究サポートについて説明する。

(1) 笹野公伸班員とヒト血管平滑筋細胞に対するテストステロン、アロマターゼ阻害作用

笹野班員による、動脈におけるステロイドホルモン局所作用検討をサポートするために、ヒト血管平滑筋細胞におけるテストステロン、アロマターゼ阻害応答遺伝子の網羅的遺伝子発現解析を行っている。

笹野班員により選択されたヒト血管平滑筋細胞株に対し、テストステロン、アロマターゼ阻害剤刺激後一定時間経過後に細胞から RNA を抽出し、Genechip HGU133A を用い、今年度中に解析する予定である。用いる細胞は ATCC より入手した human umbilical vein 由来の血管平滑筋細胞、human thoracic aorta 由

来の血管平滑筋細胞（CRL）である。化合物濃度はテストステロン 10nM, アロマターゼ阻害剤 100nM、処理時間は 2 時間および 8 時間である。今年度中に解析結果を出し、笹野班員の研究に役立てたい。

（2）井口泰泉班員：マウス新生児視床下部に対する DES 影響

本研究の目的は、DES による連続発情の作用機序の解明を網羅的遺伝子発現解析によって行うことである。昨年度、DES 暴露直後に誘導される遺伝子発現変化に注目し、DES 処理後 6 時間での発現変化の解析を実施したが、顕著な発現変動を検出することは出来なかった。そこで今年度は処理後時間を延長し、12 時間、24 時間での変化を解析することとした。具体的には、井口班員により、マウス出生後 0 日の新生児に対し、DES を 0.1 μ g 投与し、雌雄毎に視床下部を分離し、当方に送付していただき、当方で RNA を抽出し、Genechip MOE430A によって解析しているところである。現在得られたデータの解析を進めているところである。

（3）加藤茂明班員：Androgen receptor knock-out (ARKO) mice ovary における遺伝子発現変化

本研究の目的は、加藤班員によって作製された Androgen receptor knock-out (ARKO) mice の ovary における遺伝子発現変化を GeneChip で網羅的に解析することにより、Androgen receptor knock-out (ARKO) により生じる ovary の表現形を説明しうる遺伝子発現変化を捉え、卵巣でのアンドロジェンの作用を分子レベルで説明付け、内分泌かく乱化学物質の卵巣影響解析に役立つ知見を得ることを目的としている。発達期の卵巣および、成熟後の卵巣を調べる目的で、出生後 3 週、8 週の卵巣を野性型および ARKO マウスから得、GeneChip 解析した。その結果、ARKO により、予想以上に広範な遺伝

子発現変化が生じていることが判明した。現在、加藤班員と協議の上、詳細な解析を進めている。

D. 考察

本年度は、昨年度に引き続き、当班基盤研究へ導入した DNA マイクロアレイ技術を用いた各班員の研究サポートを行った。その結果、笹野班員、井口班員、加藤班員の 3 人の班員の方と共同研究を進めることができた。実際のデータは現在取得中のものも多いが、今年度中に取り終え、各班員の研究サポートに役立てる。その中でも、加藤班員と実施している ARKO マウス卵巣における遺伝子発現変化において、ARKO により予想以上に広範な遺伝子発現が変化していることが判明した。この、「非常に多くの種類の遺伝子発現が変化している」という知見は、網羅的遺伝子発現解析を行って初めて得られるものであり、本技術の威力を示す結果である。

E. 結論

網羅的遺伝子発現解析を用いることで、今後各班員の研究方向を一変する結果が得られる可能性があることが確認された。

すなわち、

加藤班員の研究では、ARKO 卵巣で予想以上に広範な遺伝子発現変化が生じていることが判明した。すなわち、卵巣で AR シグナルが多彩な作用を発揮している可能性が遺伝子発現の面からも示唆され、今後 AR シグナルを卵巣で詳細に解析する際の研究方向を決めるのに役立つ知見が得られたものと考えられる。網羅的遺伝子発現解析技術は、数万以上のマーカーを対象に内分泌かく乱候補化学物質の影響を迅速に検討できる有効な技術である。本研究で示されたように、この技術は、内分泌かく乱化学物質をその作用メ

カニズムに立ち入って解析する際に本領を發揮するものと期待され、今後も積極的に利用されることが望ましい。

なし
B. 実用新案登録
なし
C. その他
なし

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

◎1: Yoon BI, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim DY, Inoue T, Hirabayashi Y. Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. Environ Health Perspect. 111, 1411-1420 (2003)

◎2: Takizawa M, Nobuhisa I, Igarashi K, Ueno M, Nakashima K, Kitamura T, Taga T. Requirement of gp130 signaling for the AGM hematopoiesis. Exp Hematol. 31, 283-289 (2003)

2. 学会発表

第76回日本内分泌学会学術総会

テクニカルセッション2 T3

DNA microarray 五十嵐 勝秀、相崎 健一、小野 敦、井上 達、菅野 純

Toxicogenomics International Forum
2004 Comprehensive gene expression
analysis of mouse hypothalamus
development

Katsuhide Igarashi and Jun Kanno

H. 知的所有権の取得状況

A. 特許取得

III. 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
Yoon BI, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim DY, <u>Inoue T</u> , Hirabayashi Y	Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue	Environ Health Perspect	111	1411-1420	2003
Hirabayashi Y, Yoshida K, Aizawa S, Kodama Y, Kanno J, Kurokawa Y, Yoshimura I, <u>Inoue T</u>	Evaluation of nonthreshold leukemogenic response to methyl nitrosourea in p53-deficient C3H/He mice	Toxicol Appl Pharmacol	190	251-261	2003
Tanaka M, Hirabayashi Y, Sekiguchi T, <u>Inoue T</u> , Katsuki M, Miyajima A	Targeted disruption of oncostatin M receptor results in altered hematopoiesis.	Blood	102	3154-3162	2003
Takahashi Y, <u>Inoue T</u> , Gossler A, Saga Y	Feedback loops comprising Dll1, Dll3 and Mesp2, and differential involvement of Psen1 are essential for rostrocaudal patterning of somites.	Development	130	4259-4268	2003
<u>Sekizawa J</u> , Suter G, Birnbaum L.	Integrated human and ecological risk assessment : a case study of tributyltin and triphenyltin compounds	J. Hum. Ecol. Risk Assess.	9	325-342	2003
Suter G, Vermeire T, Munns WR, <u>Sekizawa J</u>	Framework for the integration of health and ecological risk assessment	J. Hum. Ecol. Risk Assess.	9	281-301	2003
Suter G, Munns WR, <u>Sekizawa J</u>	Types of integration in risk assessment and management , and why they are needed	J. Hum. Ecol. Risk Assess.	9	273-279	2003
Franco OE, Onishi T, Yamakawa K, Arima K, Yanagawa M, <u>Sugimura Y</u> , Kawamura J	Mitogen-activated protein kinase pathway is involved in androgen-independent PSA gene expression in LNCaP cells.	Prostate	56	319-325	2003
Yamanaka M, Watanabe M, Yamada Y, Takagi A, Murata T, Takahashi H, Suzuki H, Ito H, Tsukino H, Katoh T, <u>Sugimura Y</u> , Shiraishi T	Altered methylation of multiple genes in carcinogenesis of the prostate.	Int J Cancer	106	382-387	2003
Franco OE, Onishi T, Umeda Y, Soga N, Wakita T, Arima K, Yanagawa M, <u>Sugimura Y</u>	Phenylacetate inhibits growth and modulates cell cycle gene expression in renal cancer cell lines.	Anticancer Res	23	1637-1642	2003
<u>Fukushima S</u> , Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Konishi Y, Tsuda H, Takasuka N, Imaida K, Shirai T, Tatematsu M, Tsukamoto T, Hirose M, Furukawa F	Lack of initiation activity in rat liver of low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline.	Cancer Lett.	191	35-40	2003
Tsuda H, <u>Fukushima S</u> , Wanibuchi H, Morimura K, Nakae D, Imaida K, Tatematsu M, Hirose M, Wakabayashi K, Moore MA	Value of GST-P positive preneoplastic hepatic foci in dose-response studies of hepatocarcinogenesis: Evidence for practical thresholds with both genotoxic and nongenotoxic	Toxicol. Pthol.	31	80-86	2003

	carcinogens. A review of recent work.				
Karim R, Wanibuchi H, Wei M, Morimura K, Salim EI, <u>Fukushima S</u>	Enhancing risk of ethanol on MeIQx-induced rat hepatocarcinogenesis is accompanied with increased levels of cellular proliferation and oxidative stress.	Cancer Lett.	192	37-47	2003
Gauger KJ, Kato Y, Haraguchi K, Lehmler H-J, Robertson LW, Bansal R, Zeoller RT	Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors.	Environ. Health Perspect	112	516-523	2004
<u>Kato Y</u> , Haraguchi K, Yamazaki T, Ito Y, Miyajima S, Nemoto K, Koga N, Kimura R, Degawa M	Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice.	Toxicol. Sci	72	235-241	2003
<u>Kato Y</u> , Haraguchi K, Ikushiro S, Yamazaki T, Ito Y, Fujii A, Shiga A, Shoji A, Iyanagi T, Degawa M, Kimura R	Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in 2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl and 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl-induced alterations of serum thyroid hormone level.	<i>Organohalogen Compd. (proceedings)</i>	64	332-335	2003
Watanabe H, Suzuki A, Kobayashi M, Lubahn D, Handa H, <u>Iguchi T</u>	Analysis of temporal changes in the expression of estrogen regulated genes in the uterus.	J. Mol. Endocr.	30	347-358	2003
Okada A, Ohta Y, Inoue S, Hiroi H, Muramatsu M, <u>Iguchi T</u>	Expression of estrogen, progesterone and androgen receptors in the oviduct of developing, cycling and pre-implantation rats.	J. Mol. Endocr.	30	301-315	2003
Katsu Y, Lubahn D, <u>Iguchi T</u>	Expression of novel C-type lectin in the mouse vagina.	Endocrinology	144	2597-2605	2003
Nakamura Y, Miki Y, Suzuki T, Nakata T, Darnel AD, Moriya T, Tazawa C, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Yamada S, <u>Sasano H</u>	Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in the atherosclerotic human aorta.	Am. J. Pathol.	163	1329-1339	2003
Suzuki T, Nakata T, Miki Y, Kaneko C, Moriya T, Ishida T, Akinaga S, Hirakawa H, Kimura M, <u>Sasano H</u>	Estrogen sulfotransferase and steroid sulfatase in human breast carcinoma.	Cancer Res.	63	2762-2770	2003
Miki Y, Nakata T, Suzuki T, Darnel AD, Moriya T, Kaneko C, Hidaka K, Shiotsu Y, Kusaka H, <u>Sasano H</u>	Systemic distribution of steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human adult and fetal tissues.	J. Clin. Endocri. Metabol.	87	5760-5768	2002
Utsuyama M, Shiraishi J, Takahashi H, Kasai M, <u>Hirokawa K</u>	Glia maturation factor produced by thymic epithelial cells plays a role in T cell differentiation in the thymic microenvironment.	Int. Immunol.	15	557-564	2003
Utsuyama M, <u>Hirokawa K</u>	Radiation-induced-thymic lymphoma occurs in young, but not in old mice.	Exp. Mol. Pathol.	74	319-325	2003
Ikeda T, Kasai M, Suzuki J,	Multimerization of the Receptor	J Biol	278	47217	2003

Kuroyama H, Seki S, Utsuyama M, <u>Hirokawa K</u>	Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) Isoforms and Regulation of Osteoclastogenesis.	Chem.		- 47222	
Fukamachi K, Han BS, Kim CK, Takasuka N, Matsuoka Y, Matsuda E, <u>Yamazaki T</u> , Tsuda H	Possible enhancing effects of atrazine and nonylphenol on 7, 12-dimethylbenz[<i>a</i>]anthracene-induced mammary tumor development in human <i>c-Ha-ras</i> proto-oncogene transgenic rats.	Cancer Science		In press	2004
Kimura Y, <u>Kakizuka A</u>	Polyglutamine diseases and molecular chaperones.	IUBMB Life	55	337-345	2003
Kobayashi T, <u>Kakizuka A</u>	Molecular analyses of Machado-Joseph disease.	Cytogenet. Genome Res.	100	261-275	2003
Kamei Y, Ohizumi H, Fujitani Y, Nemoto T, Tanaka T, Takahashi N, Kawada T, Miyoshi M, Ezaki O, <u>Kakizuka A</u>	PGC-1 β /ERRL1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice.	Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	100	12378 - 12383	2003
<u>Kanno J</u> , Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W	The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: coded single-dose studies.	Environ Health Perspect.	111	1550-1558	2003
<u>Kanno J</u> , Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W	The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies.	Environ Health Perspect.	111	1530-1549	2003
Matsunaga N, <u>Kanno J</u> Yoshimura I	A statistical method for judging synergism: Application to an endocrine disruptor animal experiment- Synergism in endocrine disruptor studies.	Environmetrics	14	213-222	2003
Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y, <u>Kato S</u>	Modulation of estrogen receptor signalin by an association with the activated dioxin receptor.	Nature	423	545-550	2003
Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, Mezaki Y, Uematsu Y, Matsui D, Ogawa S, Unno K, Okubo M, Tokita A, Nakagawa T, Ito T, Ishimi Y, Nagasawa H, Matsumoto T, Yanagisawa J, <u>Kato S</u>	The chromatin-remodeling complex WINAC targets a nuclear receptor to promoter and is impaired in Williams syndrome.	Cell	113	905-917	2003
Suzawa M, Takada I, Yanagisawa J, Ohtake F, Ogawa S, Yamauchi T, Kadowaki T, Takeuchi Y, Shibuya H, Gotoh Y, Matsumoto K, <u>Kato S</u>	Inhibition of adipogenesis by cytokines with suppression PPAR γ function through the TAK1/TAB1-NIK mediated cascade.	Nature Cell Biol.	5	224-230	2003
<u>Fujimoto N</u> , Honda H	Effects of environmental estrogenic compounds on growth of a	Food Chem.	41	1711-1717	2003

	transplanted estrogen responsive pituitary tumor cell line in rats.	Toxicol.			
Kitamura S, Suzuki T, <u>Fujimoto N</u> , Ohta S	Antiandrogenic activity of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds, and the effect of metabolism.	Env. Health Persp	111	503-508	2003
Fujimoto T, Kitamura S, Sanoh S, Sugihara K, Yoshihara S, <u>Fujimoto N</u> , Ohta S	Estrogenic activity of an environmental pollutant, 2-nitrofluorene, after metabolic activation by rat liver microsomes.	Biochem Biophys Res Commun.	303	419-426	2003
Yoon BI, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, <u>Igarashi K</u> , Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim DY, Inoue T, Hirabayashi Y	Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue.	Environ Health Perspect.	111	1411-1420	2003
Takizawa M, Nobuhisa I, <u>Igarashi K</u> , Ueno M, Nakashima K, Kitamura T, Taga T	Requirement of gp130 signaling for the AGM hematopoiesis.	Exp Hematol.	30	283-289	2003

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
<u>Inoue T</u>	Introduction: Toxicogenomics - a New Paradigm of Toxicology.	<u>T. Inoue</u> and W. D. Pennie	Toxicogenomics	Springer-Verlag Tokyo	Tokyo	2003	3-11
Hirabayashi Y, Yoon BI, Kawasaki Y, Li GX, Kanno J, <u>Inoue T</u>	On the Mechanistic Differences of Benzene-induced Leukemogenesis between Wild type and p53 Knockout Mice	K. Tanaka, T. Takabatake, K. Fujikawa, T. Matsumoto, and F. Sato	Molecular Mechanisms for Radiation-induced Cellular Response and Cancer Development	Institute for Environmental Sciences	Aomori	2003	110-116
井口泰泉, 鷺見 学, 川嶋之雄	ノニルフェノール	井口泰泉	環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発	CMC 出版	東京	2003	120-133
井口泰泉, 宮川信一	サンスクリーン	井口泰泉	環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発	CMC 出版	東京	2003	321-328
鈴木敦子, 井口泰泉	野生動物への影響	井口泰泉	環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発	CMC 出版	東京	2003	79-112