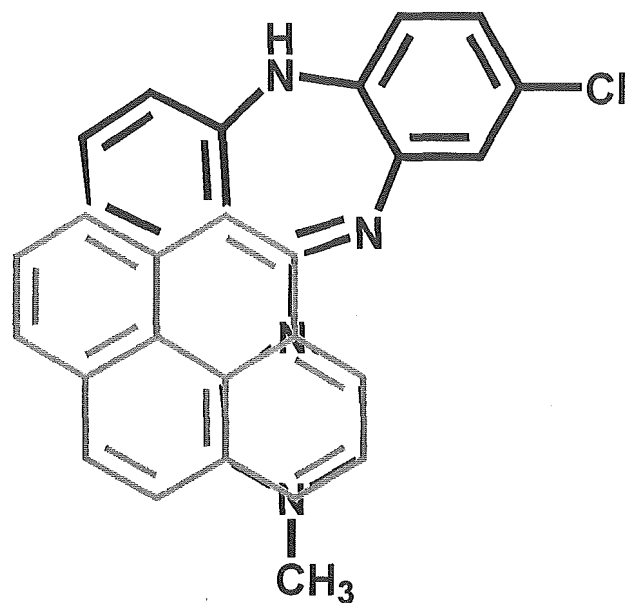
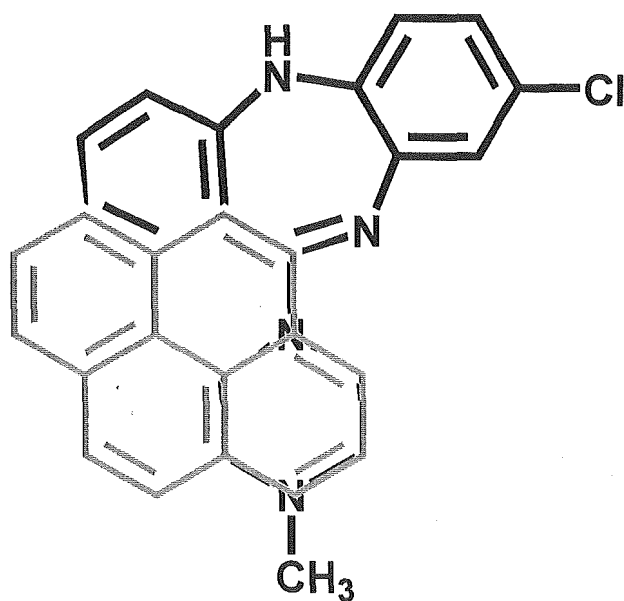
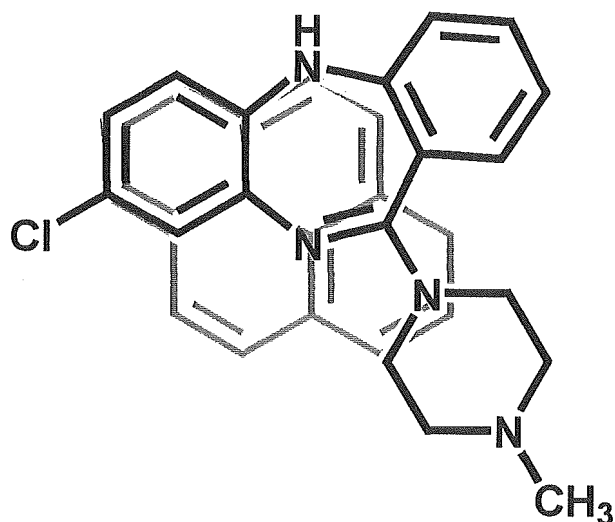


上図の配置では、trigger site への配位が可能である。しかしピペラジンの位置が適さない。またクロルベンゼン基が天井にぶつかる可能性がある。この配置は不可となる。

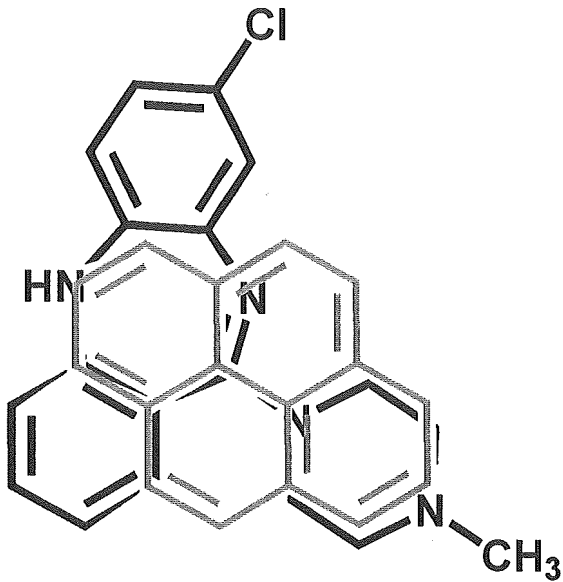
この配置で、ピペラジン環が酸化部位にくるように、pyrene を下に配置すると脱メチル化に適した配置となる（下図）。ただし trigger site となる benzene 環が pyrene からはずれる。またクロル基が天井にぶつかる可能性が高い。



7員環の2重結合等で含窒素環との平面性が保たれると考えると下の配置が適する。



この配置では、7員環のCN2重結合によってピペラジンの平面が固定される。左下に障害もなく、このためN-脱メチル化に適する。ただしヘムとの距離が近すぎる可能性がある。また右上ベンゼン環は限度いっぱいと考えられる。

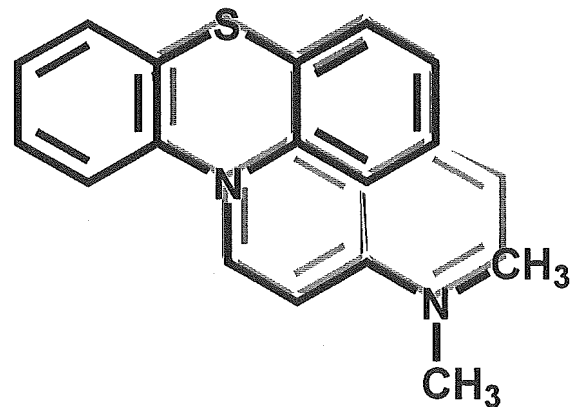
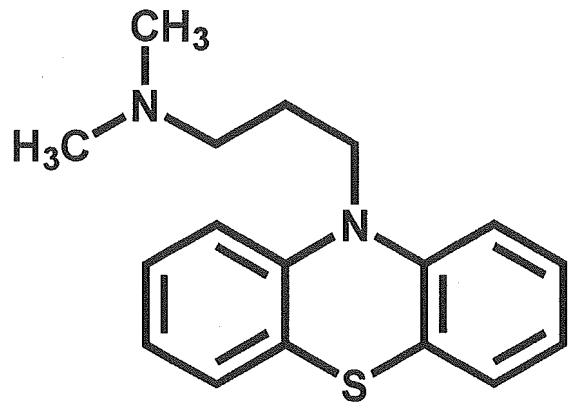
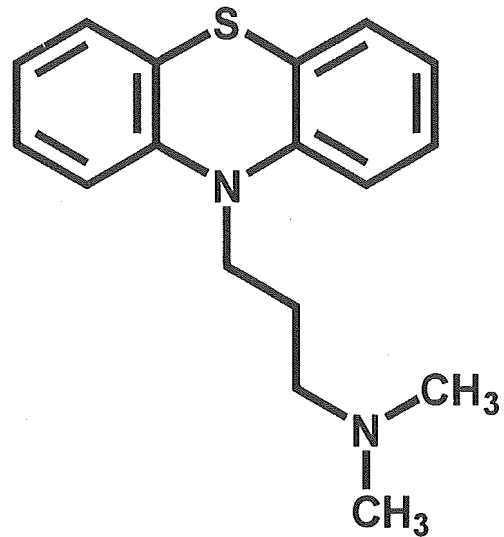


上図の配置は、左下のベンゼン環が障害となる可能性がある。この点以外は最適な配置と考えられる。Pyrene 則を適用した trigger site と酸化部位の距離が、この配置で最適となる。しかしヘムが上下に移動可能と考えれば上の配置も可能となる。したがって最後から2番目の配置でN-脱メチル化が起こると判断できる。

クロルベンゼンおよびベンゼン環の酸化は立体障害があり、確率が低いと予想される。

#### Perazine の代謝

Perazine は CYP1A2 によって N-脱メチル化され、一部は S-酸化される。この化合物では N-dimethylpropyl 側鎖が基質認識に関わると考える。このため右下の配置を採ると考えると pyrene 則を適用できる (下図)。

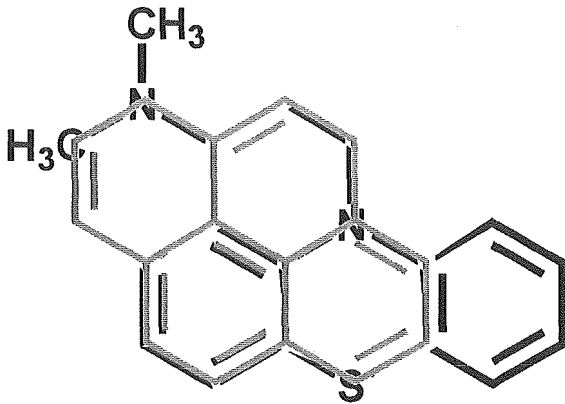


#### 脱メチル化の配置

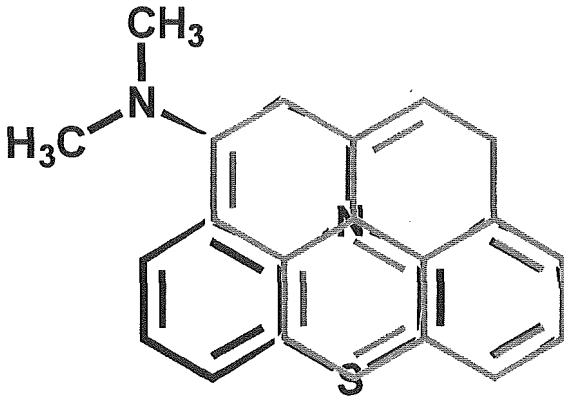
trigger のあと側鎖が平面上に並んだコンフォーマーが酵素に捕捉されると考える。下の S-酸化と 3-水酸化は側鎖の自由度が大きいことから平面上配置を採る確率が低い。しかし並んだ配置を採ると残りの構造が平面なためある程度進行する。

逆に側鎖が trigger されると硫黄の酸化と 3-水酸化反応が起こる。ジメチルアミノ基が、ベンゼン環とともに trigger 部位を形成した場合、硫黄の酸化が起

こる。この配置は、手前下の障害が少ないので可能となる。しかしベンゼン環の3位酸化反応は trigger の確率が一番少ないことと左下の障害のためゆっくりしか進行しないと考える。



S-酸化の配置

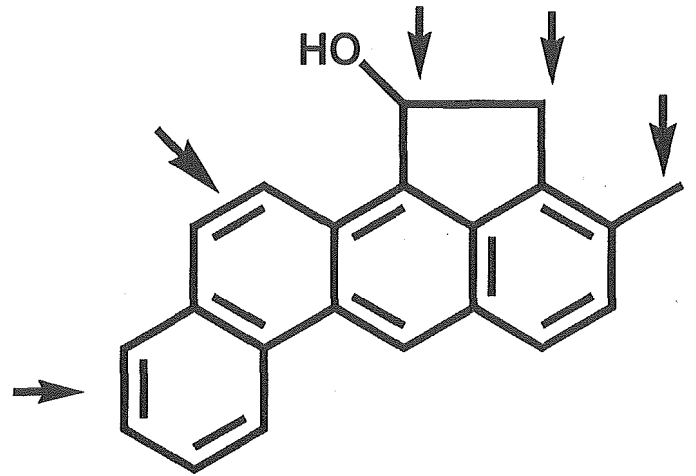


minor 3-hydroxylation の配置

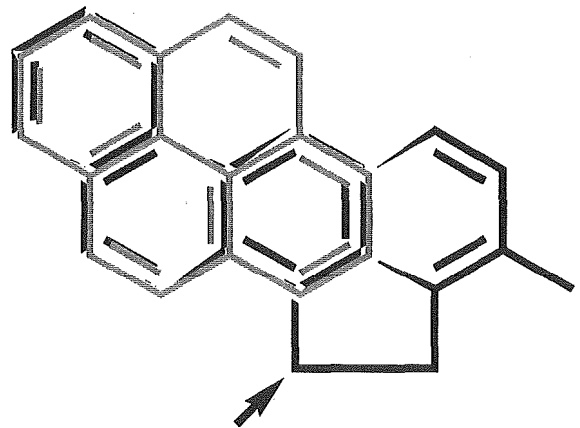
### 3-Methylcholanthrene の場合

ヒト酵素について情報が不明であるが、ラットでは1位および2位が水酸化され、末端環の9,10および11,12が酸化によってエポキシドに変換される。3位メチル基の水酸化も生成する。PAHで処置したラットの肝ミクロソームでは圧倒的に2位酸化が進行する。

Pyrene 則を適用すると1水酸化は下方右側が限度であるが、5員環が酸化部位にはまる。アレンオキシドは完全に合致する。

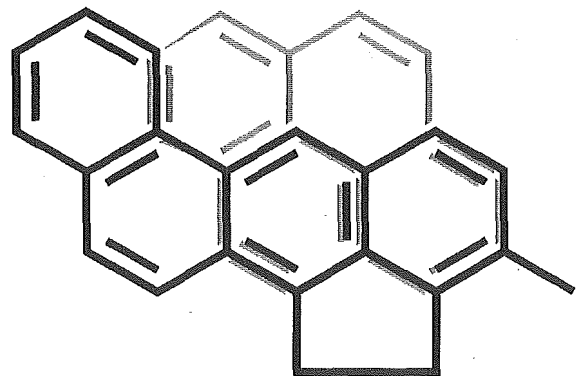


2->1-Hydroxy,  
3-hydroxy, 9,10-,11,12-oxides が生成する。

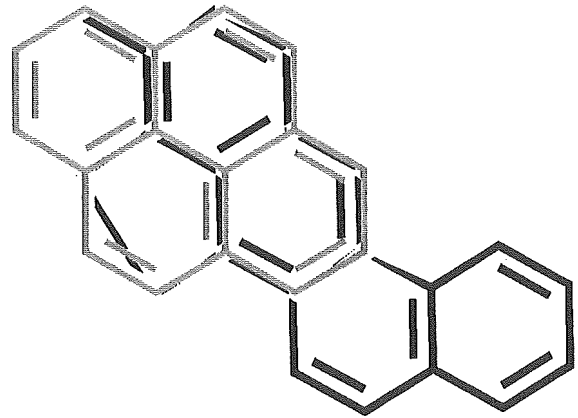
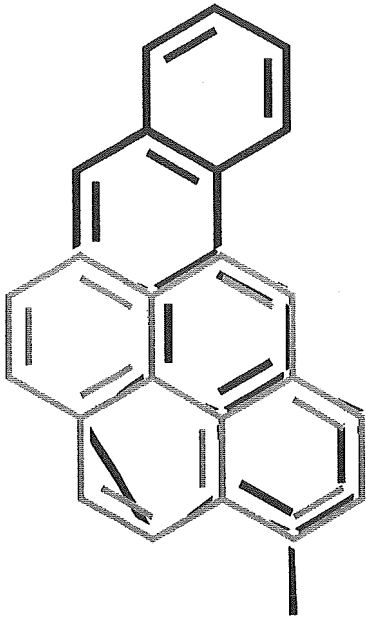


### Fitting for 2-hydroxylation

右下にトルエン環が来る。サイズが大きく限度いっぱいと考え。

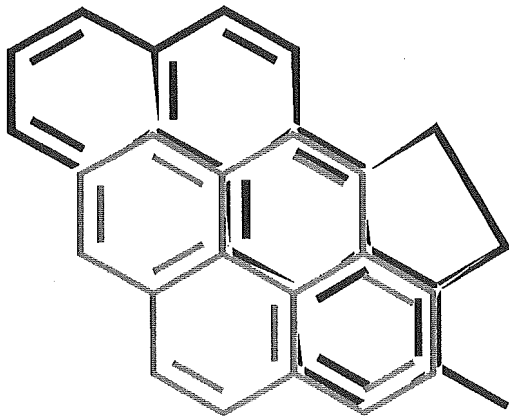


酸化部位の左下に酸化部位以外の基を配置できないので、1-hydroxylation はうまく適合しない。

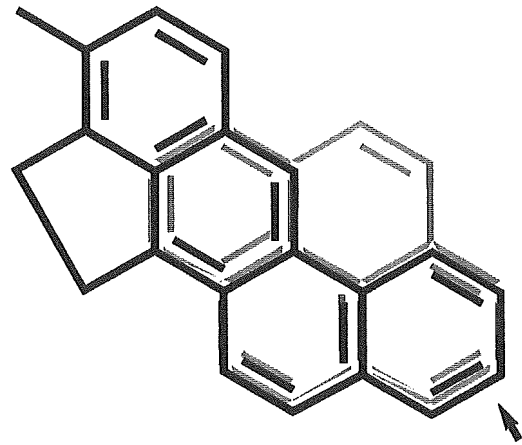


11,12 oxide 生成反応は、左の配置で可能となる。  
上の配置は適合しない。

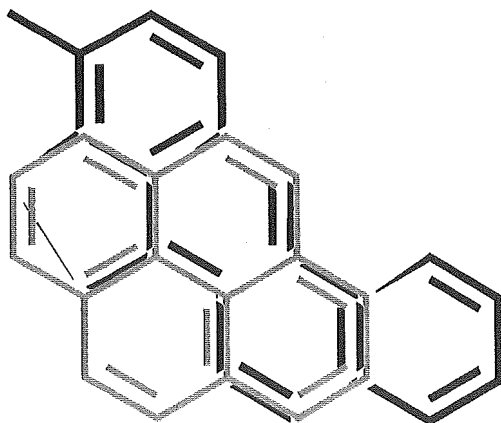
一方 9,10-oxide 生成反応は下図の配置で pyrene 則  
に適合する。



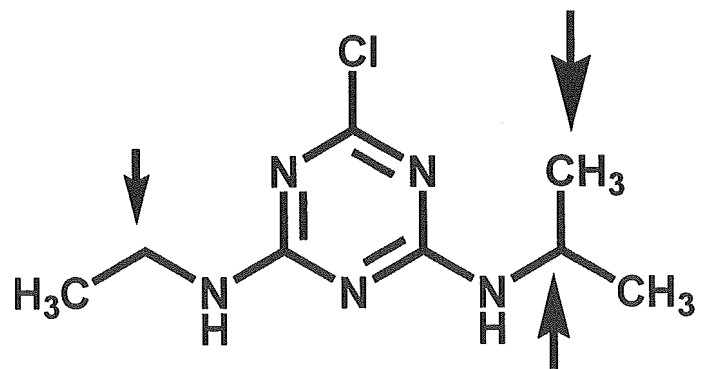
1, 2-酸化に比べ、3 位は配置しやすく、上の配置  
で 3-methyl hydroxylation が適する。



9,10-oxide 生成部位

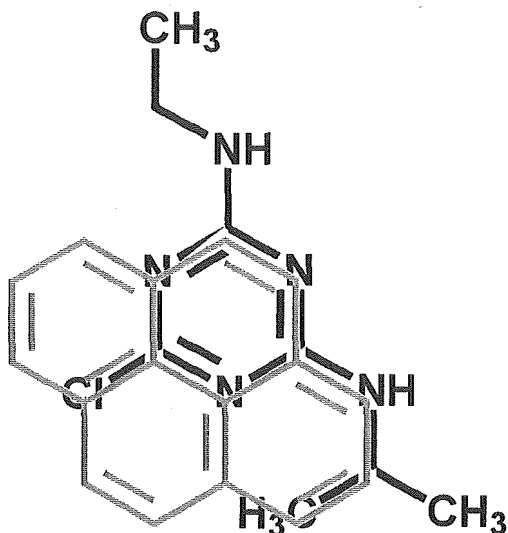


Atrazine の酸化代謝

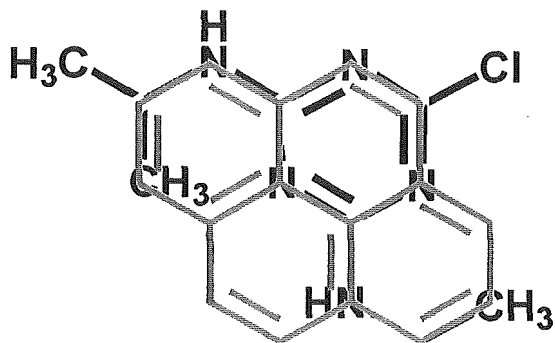


**Atrazine**

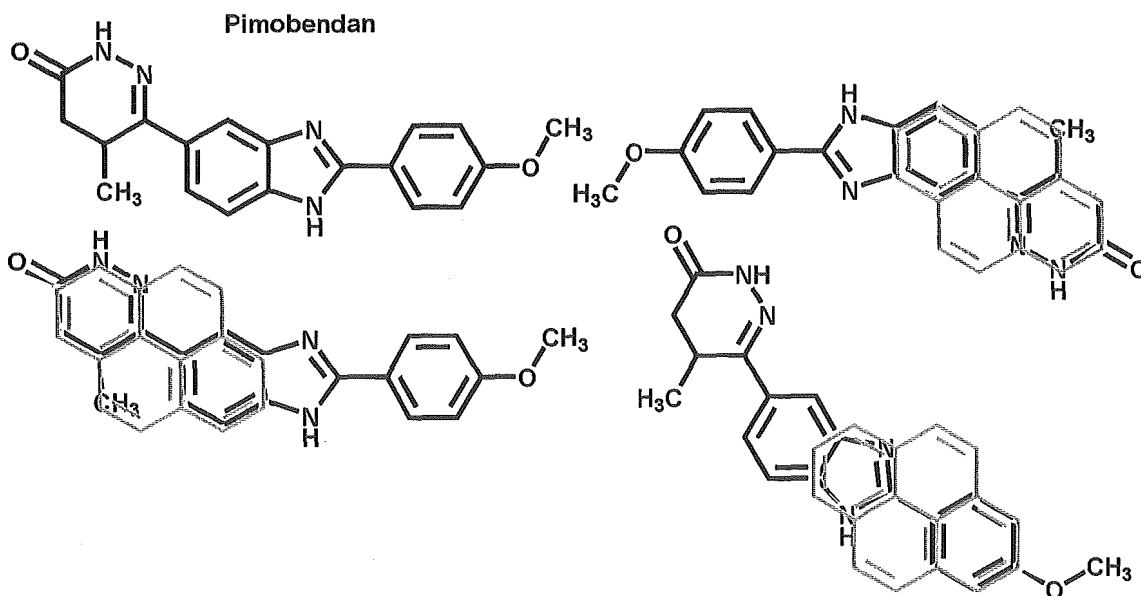
この物質は、矢印の部位が CYP1A2 によって酸化  
される。



イソプロピル基もエチル基も Pyrene 則に当てはまる配置をとることが可能である。クロル原子があることによって trigger されやすい配置になっていると考えられる。



上図のようにクロル原子が関与しないで pyrene 則



に当てはめることも可能で、特にエチル基が酸化される場合には適合は位置となる。Atrazine の trigger は弱い、トリアジン環が固定された場合、上の配置で主に脱アルキル化が進行すると予想できる。

#### Pimobendan の酸化反応

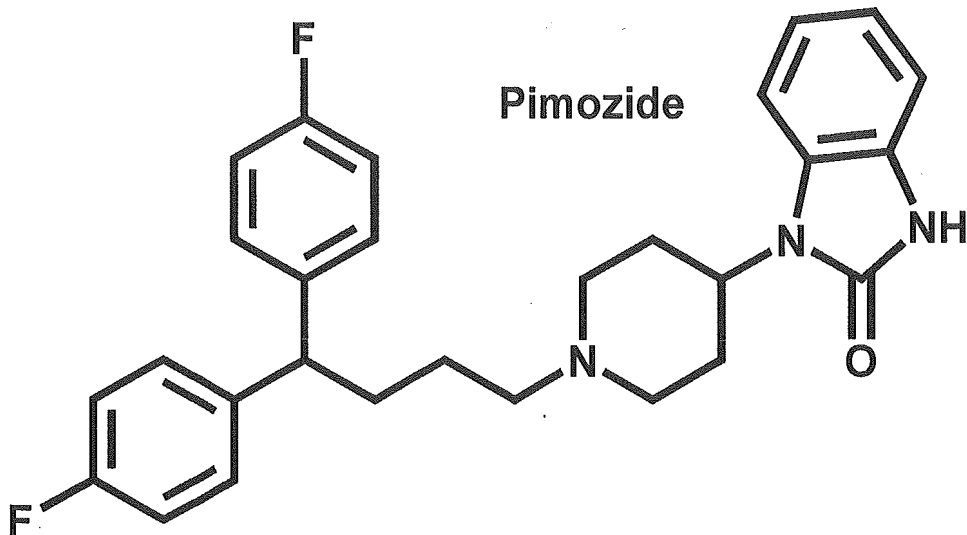
Pimobendan は平面性を保持しやすい性質を持つと考えられる。Pyrene 則を適用すると 3カ所が予想できる。

ここで左下の配置は酸化部位の先に長い基があるため不可となる。右上はうまく適合しているが、酸化部位がアミド構造のため不活性である。

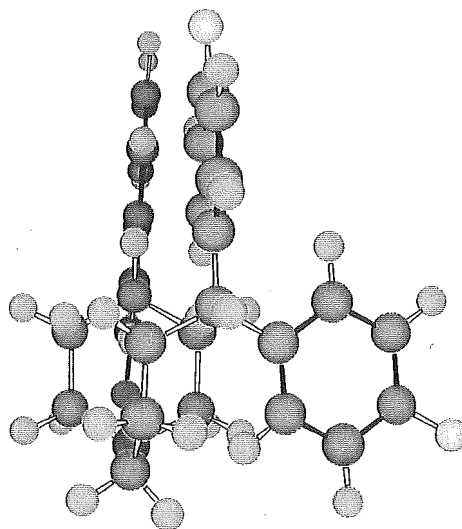
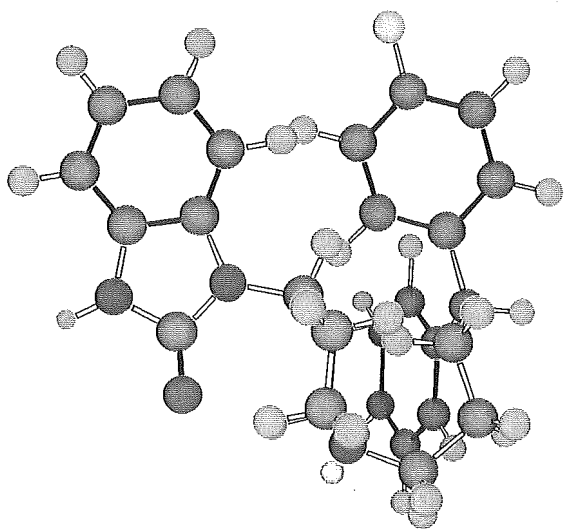
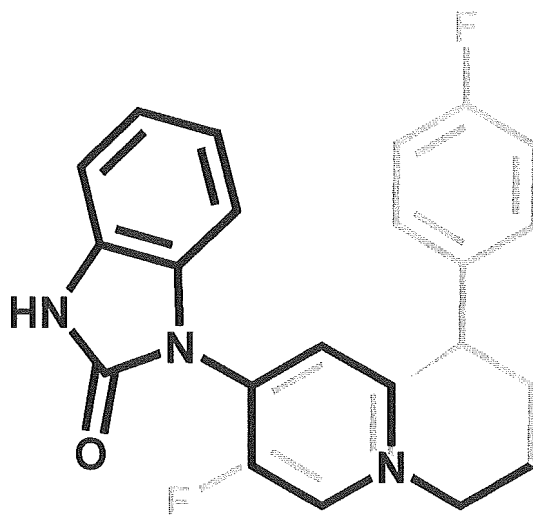
唯一右下の構造は酸化部位にメトキシ基が配置される。

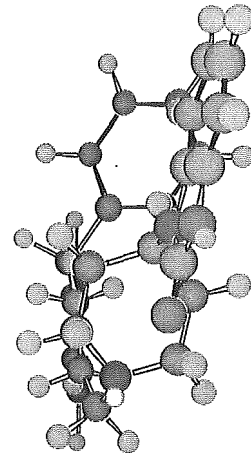
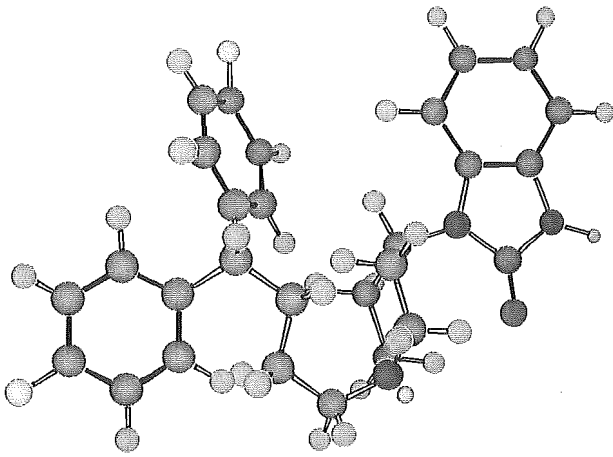
この配置は回転による平面固定が不十分の可能性  
があるが、benzimidazole 環と benzene が共役してお  
り、比較的平面性を維持していると考えられる。

Pimozide の酸化反応



Pimozide は主に CYP3A4 によって N-脱アルキル  
化される。この反応に CYP1A2 も弱いながら関与す  
る。Fluorobenzene と Benzimidazole 誘導体が trigger 候  
補となる。Piperazine 環は平面から逸脱するので、許  
容範囲内に収める必要がある。Fluorobenzene が奥に  
回って配置される構造が想定される。いずれにせよ  
反応の進行は遅いと予想する。





薄い幅の CYP1A2 酸化部位にはまり込んだ下段立体配置で脱アルキル化が起きると予想される。

pyrene 則に基づいてヒト CYP1A2 の代謝可否と酸化部位の特定が可能となった。環境物質、天然物および医薬品について解析したデータから pyrene 周辺の環境を具体的な大きさ、空間としてとらえることができた。

今後、ヒトによるマニュアル操作からコンピュータによる自動解析を行う手法の開発に着手する予定である。また CYP1A2 や CYP2C9 以外の分子種についても trigger-pinching-point に基づく手法を適用することで予測可能であると考えられるので、解析を行う予定である。

### C. 研究発表

- Müller L, Blakey D, Dearfield KL, Galloway S, Guzzie P, Hayashi M, Kasper P, Kirkland D, MacGregor JT, Parry JM, Schechtman L, Smith A, Tanaka N, Tweats D and Yamasaki H (2003): Strategy for genotoxicity testing and stratification of genotoxicity test results—report on initial activities of the IWGT Expert Group, *Mutat Res*, 540, 177-181.
- Kirkland, DJ., Hayashi, M., MacGregor, JT., Muller, L., Schechtman, LM., Sofuni, T. (2003) : Summary of major conclusion, *Mutation Research*, 540, 123—125.
- Hamada, S., Nakajima, K., Serikawa T., Hayashi, M. (2003) : The effect of aging on the results of the rat micronucleus assay,, *Mutagenesis*, 18, 273-275.
- Hamada, S., Nakajima, K., Namiki, C., Serikawa, T., Hayashi, M. (2003): Sex differences in the chemical induction of micronuclei in the rat,, *Environ.mental Mutagen Research.*, 25, 33-37.
- Koizumi M, Noda A, Ito Y, Furukawa M, Fujii S, Kamata E, Ema M and Hasegawa R (2003): Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol. *J Toxicol Sci*, 28, 59-70.
- Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitsumori K, Koizumi M, Hasegawa R, Kamata E and Ema M (2004): Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats. *Toxicol Lett*, 150, 145-150.
- Moriguchi T., Motohashi H., Hosoya T., Nakajima O., Takahashi S., Ohsako S., Aoki Y., Nishimura N., Tohyama C., Fujii-Kuriyama Y. and Yamamoto M.(2003) : Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse., 100, 5652-5657.
- Nakamura T., Motoyama T., Hirokawa T., Hirono S., Yamaguchi I. (2003) : Computer-aided modeling of pentachlorophenol 4-monooxygenase and site-directed mutagenesis of its active site., *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 1293-1298.
- Oda A., Hirono S. (2003) : Geometry-dependent atomic charge calculations using charge equilibration method with empirical two-center Coulombic terms., *J. Mol. Struct.*, , 1293-1298.
- Honma M, Izumi M, Sakurada Y, Tadokoro S, Sakamoto H, Wang W, Yatagai F and Hayashi M (2003): Deletion, rearrangement, and gene conversion; genetic consequences of chromosomal double-strand breaks in human cells. *Environ Mol Mutagen*, 42, 288-298.
- Suzuki H, Shirotori T and Hayashi M (2004): A liver micronucleus assay using; young rats exposed to diethylnitrosamine: methodological establishment and evaluation. *Cytogenet Genome Res*, 104, 299-303.
- Hashimoto A, Amanuma K, Hiyoshi K, Takano H, Masumura K, Nohmi T and Aoki Y (2005): In Vivo Mutagenesis Induced by Benzo[a]pyrene Instilled Into the Lung of gpt Delta transgenic Mice. *Environ Mol Mutagen*, 45(4), 365-73.
- Maruyama W, Yoshida K and Aoki T (2004): Dioxin Health Risk to Infants Using Simulated Tissue Concentrations. *Environ Toxicol Pharmacol*, 18, 21-37.
- Nakamura T, Motoyama T, Hirono S and Yamaguchi I (2004): Identification, characterization, and site directed mutagenesis of recombinant pentachlorophenol 4-monooxygenase. *Biochim Biophys Acta*, 1700(2), 151-159.
- Oda A, Yamaotsu N and Hirono S (2004): Studies of Binding Modes of (S)-Mephentyoin to Wild Types and Mutants of Cytochrome P450 2C19 and 2C9 using Homology Modeling and Computational Docking. *Pharm Res*, 21(12), 2270-2278.
- Nagata Y, Kusuhara H, Hirono S, Endou H and Sugiyama Y (2004): Carrier-Mediated Uptake of H2-Receptor Antagonists by the Rat Choroid Plexus: Involvement of Rat Organic Anion



- Transporter 3. *Drug Metab Dispos*, 32(9), 1040-1047.
- Matsubara T, Kim HJ, Miyata M, Shimada M, Nagata K and Yamazoe Y (2004): Isolation and characterization of a new major intestinal CYP3A form, CYP3A62, in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 309, 1282-1290.
- Miyata M, Tozawa A, Otsuka H, Nakamura T, Nagata K, Gonzalez FJ and Yamazoe Y (2004): Role of farnesoid X receptor in the enhancement of canalicular bile acid output and excretion of unconjugated bile acids: a mechanism for protection against cholic acid-induced liver toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 312(2), 759-766.
- Hayashi M, Kamata E, Hirose A, Takahashi M, Morite T and Ema M (2005): In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. *Mutation Research*, 588, 129-135.
- Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwasaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M and Hasegawa R (2006): Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific  $\alpha 2u$ -globulin accumulation for chemical toxicity evaluation. *J Toxicol Sci*, 31, 35.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E and Ema M (2005): Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom (Kyoto)*, 45, 137-145, 2005.
- Nakamura T, Shibata N, Nishimoto-Shibata T, Feng D, Ikemoto M, Motojima K, Iso-O N, Tsukamoto K, Tsujimoto M and Arai H (2005): Regulation of SR-BI protein levels by phosphorylation of its associated protein, PDZK1: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 20, 13404-13409.
- Sato O, Takanashi N and Motojima K : Third promoter and differential regulation of mouse and human fatty acid translocase/CD36 genes. *Mol Cell Biochem*, (in press)
- Araki M and Motojima K : Identification of ERR $\alpha$  as a specific partner of PGC-1 $\alpha$  for the activation of PDK4 gene expression in muscle. *FEBS J*, (in press)
- Hirono S, Nakagome I, Imai R, Maeda K, Kusuhara H and Sugiyama Y (2005): Estimation of the Three-Dimensional Pharmacophore of Ligands for Rat Multidrug- Resistance-Associated Protein 2 using Ligand-Based Drug Design Techniques. *Pharm Res*, 22, 260-269.
- Katsuki M, Chuang VTG, Nishii K, Kawahara K, Nakayama H, Yamaotsu N, Hirono S and Otagiri M (2005): Use of Photoaffinity Labeling and Site Directed Mutagenesis for Identification of Key Residue Responsible for Extraordinarily High Affinity Binding of UCN-01 in Human Alpha 1-Acid Glycoprotein. *J Biol Chem*, 280, 1384-1391.
- Oda A, Yamaotsu N and Hirono (2005): S New AMBER Force-Field Parameters of Cytochrome P450s Determined by Quantum Chemical Calculations of Simplified Models. *J Comput Chem*, 26, 818-826.
- Osa Y, Hikima Y, Sato Y, Takino K, Ida Y, Hirono S and Nagase H (2005): Convenient Synthesis of Oxazolidinones by the Use of Halomethyloxirane, Primary Amine, and Carbonate Salt. *J Org Chem*, 70, 5737-5740.
- Ma S-F, Anraku M, Iwao Y, Yamasaki K, Kragh-Hansen U, Yamaotsu N, Hirono S, Ikeda T and Otagiri M (2005): Hydrolysis of Angiotensin II Receptor Blocker Prodrug Olmesartan Medoxomil by Human Serum Albumin and Identification of Its Catalytic Active Site. *Drug Metab Dispos*, 33, 1911-1919.
- Gouda H, Sunazuka T, Ui H, Handa M, Sakoh Y, Iwai Y, Hirono S and Omura S (2005): Stereostructure

of luminamicin, an anaerobic antibiotic, via molecular dynamics, NMR spectroscopy, and the modified Mosher method. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(51), 18286-18291.

- Oda A, Tsuchida K, Takakura T, Yamaotsu N and Hirono S (2006): Comparison of Consensus Scoring Strategies for Evaluating Computational Models of Protein-Ligand Complexes. *J Chem Inf. Model*, 46, 380 -391.
- Tsuchida K, Chaki H, Takakura T, Kotsubo H, Tanaka T, Aikawa Y, Shiozawa S and Hirono S (2006): Discovery of Nonpeptidic Small-Molecule AP-1 Inhibitors: Lead Hopping Based on Three-Dimensional Pharmacophore Model. *J Med Chem*, 49, 80-91.
- Yaguchi S, Fukui Y, Koshimizu I, Yoshimi H, Matsuo T, Gouda H, Hirono S, Yamazaki K and Yamori T (2006): A novel phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, ZATK474, with potent antitumor activity and low toxicity. *J the National Cancer Institute*, (in press)
- Gouda H, Sunazuka T, Yoshida K, Sugawara A, Sakoh Y, Omura S and Hirono S (2006): Three-dimensional solution structure of EM703 with potent promoting activity of monocyte-to-macrophage differentiation. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 2496-2499.
- Ueda R, Iketaki H, Nagata K, Kimura S, Gonzalez FJ, Kusano K, Yoshimura T and Yamazoe Y : A common regulatory region functions bi-directionally in transcriptional activation of the human *CYP1A1* and *CYP1A2* genes. *Mol Pharmacol*, (in press)

#### D. 学会発表

中込泉、広野修一 PPAR $\alpha$  - リガンド複合体のモデル構築と相互作用解析 日本薬学会第124年会 (大阪) 2004.3.29 [第124年会日本薬学会講演要旨集3 p.29 2004.3]

Hirose A, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hayashi Y., (2004): "Development of genotoxicity predicting QSAR system for registered and exiting industrial chemicals in Japan" 11<sup>th</sup> International Congress of Toxicology, Tampere, Finland, July, 11-15.

高橋美加、鎌田栄一、広瀬明彦、林真、(2005) : "化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究" 14th International Collaborative Group Meeting, Tokyo, Feb. 25

Hayashi M. (2004): "Newly development of in vivo micronucleus assay". ASIATOX III, Chiang Mai.

Hayashi M. (2004): "Strategy for safety assessment of food and related chemicals based on genotoxicity assay data" International Symposium on Risk Assessment Strategy in Genotoxicity of Food and Related Substances, Tokyo. 12

Hayashi M. (2004): "Regulatory perspective on data gaps in Japan". HESI Workshop on DNA Adducts: Biological Consequences and Application to Risk Assessment, Washington DC.

林真(2004) : "げっ歯類を用いる小核試験の基礎研究ならびにその行政面への応用". 第33回日本環境変異原学会, 長崎.

鈴木孝昌, パラニサミー・ラジャグル, 小原有弘, 本間正充, 林真, 高木篤也, 菅野純, 山口照英(2004): GeneChip による遺伝子発現解析を用いてアリストロキア酸による遺伝子傷害の臓器特異性を予測可能か. 第63回日本癌学会総会.

小山直己, 坂本浩子, 桜庭真弓, 小泉朋子, 桜庭真弓, 高島良生, 林真, 松藤寛, 山形一雄, 本間正充(2004): ヒトリンパ球芽細胞株TK6を用いたアクリルアミドのin vitro 遺伝毒性誘発機構の解析. 日本環境変異原学会第33回大会.

巒洋, パラニサミー・ラジャグル, 本間正充,

- 林真, 鈴木孝昌(2004):ヒト細胞における遺伝毒性物質による遺伝子発現変化の解析. 日本環境変異原学会第33 回大会.
- 本間正充, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 坂本浩子, 林真(2004):ヒトゲノム中に生じたDNA2本鎖切断の運命. 第47 回日本放射線影響学会.
- 高島良生, 桜庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林真, 本間正充(2004): ヒト細胞におけるDNA2 本鎖切断修復の細胞周期依存性. 第47 回日本放射線影響学会.
- 桜庭真弓, 本間正充, 小泉朋子, 高島良生, 坂本浩子, 林真(2004): ヒトゲノム中に生じたDNA2 本鎖切断の運命. 第27 回日本分子生物学会.
- Honma, M., Sakuraba, M., Koizumi, T. and Hayashi, M. (2004):The fate of chromosomal double strand break in human cells. Environmental Mutagen Society 35th Annual Meeting.
- 中込泉、広野修一(2004): PPAR $\alpha$ ーリガンド複合体のモデル構築と相互作用解析. 日本薬学会第124年会.
- 中込泉、山乙教之、広野修一(2004): PPAR $\alpha$ ーリガンド複合体の構造構築と三次元定量的構造活性相関解析. 構造活性相関シンポジウム.
- 中込泉、山乙教之、広野修一(2005): PPAR $\alpha$  LBD 結合リガンドに対する三次元構造活性相関解析. 日本薬学会第125年会.
- Hirono S., Nakagome I. and Murakami S., (2004):Estimation of the Three-Dimensional Pharmacophore of Ligand to Rat Organic Anion Transporter 3 (OAT3) by Ligand-Based Drug Design Techniques. 健康と環境科学の定量的構造活性相関に関する第11 回国際ワークショップ
- M. Hayashi : Strategy for evaluation and interpretation of genotoxicity for food and related chemicals, The Int Conf Environ & Genet Damage, The 12th Congress of the CEMS (Chongqing, People's republic of China), 中国重慶, 2005.
- 林 真: Ames試験の結果をin silicoでいかに予測出来るか, またその精度は?, MMS研究会セミナー, 東京, 2005.
- 林 真, 鎌田栄一: 化学物質安全性評価の為のカテゴリーアプローチ, 第一回カテゴリーシンポジウム, 東京, 2005.
- 林 真: 毒性病理学に期待する—遺伝毒性の立場から—, 第21回毒性病理学会, 浜松, 2005.
- 広瀬明彦, 鎌田栄一, 高橋美加, 森田 健, 江馬 眞, 林 真: In silico評価系を用いる化学物質遺伝毒性検出の戦略, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 高島良生, 桜庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真, 本間正充: ヒト細胞におけるDNA二本鎖切断修復の細胞周期依存性, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 木本崇文, 坂本浩子, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 小林恒文, 笠原義典, 林 真, 本間正充: ヒトリンパ芽球細胞TK6を用いたフラボノイド系サプリメント化合物のin vivo遺伝毒, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 真田尚和, 坂本浩子, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 林 真, 本間正充: P53に依存したスピンドルポイズンのin vitro遺伝毒性, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 本間正充, 桜庭真弓, 小泉朋子, 高島良生, 坂本浩子, 林 真: DNA2本鎖切断によって誘発される相同染色体間組み換え, および遺伝子ターゲッティング, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 高島良生, 桜庭真弓, 小泉朋子, 坂本浩子, 林 真, 本間正充: ヒト細胞におけるDNA2本鎖切断の細胞周期依存性, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 鈴木 洋, 小川いずみ, 寺島ゆかり, 島田 康, 齋藤由希子, 田中 仁, 林 真: 幼若ラット肝細胞小核試験: 系統差の検討, 第34回日本

- 環境変異原学会, 東京, 2005.
- 浅野哲秀, D. Torous, S. Dertinger, C. Tometsko, 森田 健、林 真: AOおよびフローサイトメトリーを用いた低用量域での小核誘発について, 第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 森田 健、祖父尼俊雄、林 真、田中憲徳、中嶋 圓、中西良文、樋口政純、石光 進、小嶋 靖、佐々木史歩、森川 馨: GHSにおける生殖細胞変異原性物質の分類、第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 松藤 寛、井上真由美、千野 誠、本間正充、林 真、山形一雄: ヒトリンパ芽球細胞 TK6 を用いた抗酸化フラボノイド及びその酸化生成物の遺伝毒性、第34回日本環境変異原学会, 東京, 2005.
- 林 真、鎌田栄一、広瀬明彦、高橋美加、森田 健、江馬 眞: 化学物質の安全性評価における(Q)SARの利用, 日本動物実験代替法学会第19回大会, 2005
- Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Arima A, Ihara T. Teratology study of dibutyltin in cynomolgus monkeys given during organogenesis. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2006.
- 江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一. 有機スズ化合物の生殖発生毒性: ジブチルスズのマウスにおける胚致死作用, 第7回環境ホルモン学会研究会, 2005.
- Ema M, Kimura E, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. EUROTOX 2005.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M. Susceptibility of new born rats to six chemicals, compared with young rats. EUROTOX 2005
- Hirose A, Aisaki H, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M. DNA micro-array analysis of gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin dichloride during implantatio. The 25<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005).
- 江馬 眞, 福西克弘, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一. 紫外線吸収剤 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラットにおける発生毒性, 第32回日本トキシコロジー学会学術年会, 2005.
- 平田睦子, 楠岡 修, 西村信雄, 和田 肇, 緒方英博, 福田苗美, 伊藤義彦, 鎌田栄一, 江馬 眞, 長谷川隆一. 化学物質に対する新生児の感受性に関する研究: 1,3-ジブプロモプロパン及び1,1,2,2-テトラブプロモエタン, 第32回日本トキシコロジー学会学術年会, 2005.
- 江馬 眞, 原 洋明, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, ブタノールのラットにおける発生毒性の検討. 第45回日本先天異常学会学術集会, 2005.
- 江馬 眞, OECD 神経発生毒性試験ガイドライン 426 (ドラフト) の進捗状況. 第45回日本先天異常学会学術集会 BT シンポジウム, 2005.
- Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005.
- Tahara M, Kubota R, Nakazawa H, Hirose A, Ema M, Tokunaga H, Nishimura T. Evaluation for the additive toxic influence of organophosphorus pesticides The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005.
- E. Komatsu, H. Shiraishi and H. Yoshioka : Study on (Quantitative) structure-activity relationships of acute ecotoxicity based pattern recognition methods using fragment. SETAC North America 26th Annual Meeting, 2005, Baltimore, USA
- K. Motojima and S. Araki : PPAR $\alpha$ -dependent and independent induction of pyruvate

dehydrogenase kinase 4 in the mouse muscle: 3rd International Symposium on PPARs Efficacy and Safety, 2005/3, Monte Carlo, Monaco.

東 恭一郎, 本島清人, ミトコンドリアプロテアーゼ HtrA2 と PI3Kinase の相互作用. 第 49 回日本薬学会関東支部大会, 2005/10, 東京.

横井泰英, 本島清人, PPAR $\alpha$  アゴニストによって小腸で顕著に誘導される酵素 17 $\beta$ HSD11 の性質. 第 49 回日本薬学会関東支部大会, 2005/10, 東京.

荒木 信, 浦辺宏明, 本島清人, 代謝変換酵素 PDK4 の PPAR $\alpha$  依存的・非依存的誘導機構の解析. 第 49 回日本薬学会関東支部大会, 2005/10, 東京.

東恭一郎, 外山加奈, 本島清人, 小腸特異的脂肪酸輸送タンパク質 4 の酵素学的性質. 第 78 回日本生化学会, 神戸, 2005/10.

横井泰英, 本島清人, PPAR $\alpha$  アゴニストによって小腸で誘導される 17 $\beta$ HSD11 の解析. 第 78 回日本生化学会, 神戸, 2005/10.

本島清人, 平井利武, PPAR $\alpha$  はある種の解毒システム発現に必須である. 第 78 回日本生化学会, 神戸, 2005/10.

浦辺宏明, 本島清人, ラット肝癌細胞における L-FABP 遺伝子の転写調節. 第 78 回日本生化学会, 神戸, 2005/10.

荒木信, 本島清人, マウス PDK4 遺伝子は骨格筋において PGC-1 $\alpha$ /ERR $\alpha$  によって転写活性化される. 第 28 回日本分子生物学会, 福岡, 2005/12.

東恭一郎, 本島清人, ミトコンドリアプロテアーゼ HtrA2 と p110 $\beta$ PI3-Kinase の相互作用. 第 28 回日本分子生物学会, 福岡, 2005/12.

松下周平, 山口智広, 本島清人, 廣瀬富美子, 大隈 隆, 脂肪滴に局在する新規 PAT ドメインタンパク質 NPAT1 の機能解析. 第 28 回日本分子生物学会, 福岡, 2005/12.

中込 泉, 山乙教之, 広野修一, PPAR $\alpha$  リガンドに対する三次元定量的構造活性相関解析. 構

造活性相関シンポジウム (大阪), 2005.11.16, [第 33 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集, p.147-150, 2005.11]

山添康, Chemical Approach to Predict Metabolism of CYP2Cs. ISSX-JXXS meeting, Maui, 2005/10/23

#### E. 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Ema M, Hirose A.	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds	Golub MS, Ed.	Metals, Fertility, and productive Toxicity	CRC Press	Boca Raton	2006	23-64

## 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
Müller, L, Blakey, D., Dearfield KL., Galloway, S., Guzzie, P., Hayashi, M., Kasper, P., Kirkland, D., MacGregor, JT., Parry, J.M., Schechtman, L., Smith, A., Tanaka, N., Tweats, D., Yamasaki, H.	Strategy for genotoxicity testing and stratification of genotoxicity test results—report on initial activities of the IWGT Expert Group	Mutation. Research	540	177-181	2003
Kirkland, DJ., Hayashi, M., MacGregor, JT., Muller, L., Schechtman, LM., Sofuni, T.	Summary of major conclusion	Mutation. Research	540	123-125	2003
Hamada, S., Nakajima, K., Serikawa T., Hayashi, M.	The effect of aging on the results of the rat micronucleus assay,	Mutagenesis,	18	273-275	2003
Hamada, S., Nakajima, K., Namiki, C., Serikawa, T., Hayashi, M.	Sex differences in the chemical induction of micronuclei in the rat,	Environmental Mutagen Research.	25	33-37	2003
Koizumi, M., Noda, A., Ito, Y., Furukawa, M., Fujii, S., Kamata, E., Ema, M., Hasegawa, R.	Higher susceptibility of newborn than young rats to 3-methylphenol.	Journal of Toxicological Sciences	28	59-70	2003
Fukuda, N., Ito, Y., Yamaguchi, M., Mitumori, K., Koizumi, M., Hasegawa, R., Kamata, E., Ema, M.	Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats.	Toxicology Letters	150	145-155	2004
Moriguchi T., Motohashi H., Hosoya T., Nakajima O., Takahashi S., Ohsako S., Aoki Y., Nishimura N., Tohyama C.,	Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	5652-5657	2003

Fujii-Kuriyama Y. and Yamamoto M.					
Nakamura T, Motoyama T, Hirokawa T., Hirono S., Yamaguchi I.	Computer-aided modeling of pentachlorophenol 4-monooxygenase and site-directed mutagenesis of its active site.	Chem. Pharm. Bull.	51	1293-129 8	2003
Oda A., Hirono S.	Geometry-dependent atomic charge calculations using charge equilibration method with empirical two-center Coulombic terms.	J. Mol. Struct.	34	1293-129 8	2003
Honma, M., Izumi M., Sakurada Y., Tadokoro S., Sakamoto H., Wang W., Yatgai F. and Hayashi M	Deletion, rearrangement, and gene conversion; genetic consequences of chromosomal double-strand breaks in human cells	Environ. Mol. Mutagen	42	288-298	2003
Suzuki, H., Shirotori T., and Hayashi M.	A liver micronucleus assay using young rats exposed to diethylnitrosamine: methodological establishment and evaluation	Cytogenet. Genome. Res.	104	299-303	2004
Hashimoto A., Amanuma K., Hiyoshi K., Takano H., Masumura K., Nohmi T. and Aoki Y	In Vivo Mutagenesis Induced by Benzo[a]pyrene Instilled Into the Lung of gpt Delta transgenic Mice	Environ. Mol. Mutagen.	45	In press	2005
Maruyama W, Yoshida K. and Aoki T	Dioxin Health Risk to Infants Using Simulated Tissue Concentrations	Environ. Toxicol. Pharmacol.	18	21-37	2004
Nakamura T, Motoyama T, Hirono S. and Yamaguchia I.	Identification, characterization, and site directed mutagenesis of recombinant pentachlorophenol 4-monooxygenase	Biochim. Biophys. Acta.	1700	151-159	2004
Oda A., Yamaotsu N. and Hirono S.	Studies of Binding Modes of (S)-Mephenytoin to Wild Types and Mutants of Cytochrome P450 2C19 and 2C9 using Homology Modeling and Computational Docking	Pharm. Res.	21	2270- 2278	2004
Nagata Y., Kusuhara H., Hirono S., Endou H. and Sugiyama Y	Carrier-mediated Uptake of H2-Receptor Antagonists by The Rat Choroid Plexus : Involvement of Rat organic Anion Transporter 3	Drug Metab. Dispos.	32	1040- 1047	2004
Matsubara T., Kim H. J., Miyata M., Shimada M., Nagata K. and Yamazoe Y	Isolation and characterization of a new major interestinal CYP3A form, CYP3A62, in the rat	J. Pharmacol. Exp. Ther.	309	1282- 1290	2004
Miyata M., Tozawa A., Otsuka H., Nakamura T., Nagata K., Gonzalez F. J and Yamazoe Y.	Role of farnesoid X receptor in the enhancement of canalicular bile acid output and excretion of unconjugated bile acids: a mechanism for protection against cholic acid-induced liver toxicity	J. Pharmacol. Exp. Ther.	312	759-766	2005
Hayashi M., Kamata E., Hirose A., Takahashi M., Morite T., Ema M	In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals	Mutation Research	588	129-135	2005

Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwasaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M, Hasegawa R	Semi-quantative immunohistochemical analysis of male rat-specific $\alpha$ 2u-globulin accumulation for chemical toxicity evaluation	<i>J Toxicol Sci</i>	31	35-47	2006
Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M	Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals	<i>Congenit Anom (Kyoto)</i>	45	137-145	2005
Nakamura T <sup>a</sup> , Shibata N <sup>a</sup> , Nishimoto-Shibata T, Feng D, Ikemoto M, Motojima K, Iso-O N, Tsukamoto K, Tsujimoto M, Arai H	Regulation of SR-BI protein levels by phosphorylation of its associated protein, PDZK1	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	20	13404-13409	2005
Hirono S, Nakagome I, Imai R, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y	Estimation of the Three-Dimensional Pharmacophore of Ligands for Rat Multidrug-Resistance-Associated Protein 2 using Ligand-Based Drug Design Techniques	<i>Pharm. Res</i>	22	260-269	2005
Katsuki M, Chuang V T G, Nishii K, Kawahara K, Nakayama H, Yamaotsu N, Hirono S, Otagiri M.	Use of Photoaffinity Labeling and Site Directed Mutagenesis for Identification of Key Residue Responsible for Extraordinarily High Affinity Binding of UCN-01 in Human Alpha 1-Acid Glycoprotein	<i>J. Biol. Chem.</i>	280	1384-1391	2005
Oda A, Yamaotsu N, Hirono S	New AMBER Force-Field Parameters of Cytochrome P450s Determined by Quantum Chemical Calculations of Simplified Models	<i>J. Compt. Chem.</i>	26	818-826	2005
Osa Y, Hikima Y, Sato Y, Takino K, Ida Y, Hirono S, Nagase H	Covenient Synthesis of Oxazolidinones by the Use of Halomethyloxirane, Primary Amine, and Carbonate Salt	<i>J. Org. Chem.</i>	70	5737-5740	2005
Ma S-F, Anraku M, Iwao Y, Yamasaki K, Kragh-Hansen U, Yamaotsu N, Hirono S, Ikeda T, Otagiri M	Hydrolysis of Angiotensin II Receptor Blocker Prodrug Olmesartan Medoxomil by Human Serum Albumin and Identification of Its Catalytic Active Site	<i>Drug Metab. Dispos</i>	33	1911-1919	2005
Gouda H, Sunazuka T, Ui H, Handa M, Sakoh Y, Iwai Y, Hirono S, Omura S	Stereostructure of luminamicin, an anaerobic antibiotic, via molecular dynamics, NMR spectroscopy, and the modified Mosher method	<i>Proc.Natl.Acad.Sci. USA,</i>	102	18286-18291	2005
Oda A, Tsuchida K, Takakura T, Yamaotsu N, Hirono S	Comparison of Consensus Scoring Strategies for Evaluating Computational Models of Protein-Ligand Complexes	<i>J.Chem. Inf. Model.</i>	46	380 -391	2006
Tsuchida K, Chaki H, Takakura T, Kotsubo H, Tanaka T, Aikawa Y, Shiozawa S, Hirono S	Discovery of Nonpeptidic Small-Molecule AP-1 Inhibitors: Lead Hopping Based on Three-Dimensional Pharmacophore Model	<i>J.Med.Chem</i>	49	80-91	2006



## 研究成果の刊行物・別冊

# Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity

Edited by  
Mari S. Golub



**Taylor & Francis**

Taylor & Francis Group

Boca Raton London New York

---

A CRC title, part of the Taylor & Francis imprint, a member of the  
Taylor & Francis Group, the academic division of T&F Informa plc.

Published in 2006 by  
CRC Press  
Taylor & Francis Group  
6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300  
Boca Raton, FL 33487-2742

© 2006 by Taylor & Francis Group, LLC  
CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group

No claim to original U.S. Government works  
Printed in the United States of America on acid-free paper  
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

International Standard Book Number-10: 0-415-70040-X (Hardcover)  
International Standard Book Number-13: 978-0-415-70040-5 (Hardcover)  
Library of Congress Card Number 2005049128

This book contains information obtained from authentic and highly regarded sources. Reprinted material is quoted with permission, and sources are indicated. A wide variety of references are listed. Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the author and the publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use.

No part of this book may be reprinted, reproduced, transmitted, or utilized in any form by any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying, microfilming, and recording, or in any information storage or retrieval system, without written permission from the publishers.

For permission to photocopy or use material electronically from this work, please access [www.copyright.com](http://www.copyright.com) (<http://www.copyright.com/>) or contact the Copyright Clearance Center, Inc. (CCC) 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, 978-750-8400. CCC is a not-for-profit organization that provides licenses and registration for a variety of users. For organizations that have been granted a photocopy license by the CCC, a separate system of payment has been arranged.

**Trademark Notice:** Product or corporate names may be trademarks or registered trademarks, and are used only for identification and explanation without intent to infringe.

---

#### Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

---

Metals, fertility, and reproductive toxicity / edited by Mari Golub.  
p. cm.

Includes bibliographical references.

ISBN 0-415-70040-X (alk. paper)

1. Metals--Toxicology. 2. Reproductive toxicology. I. Golub, Mari S.

RA1231.M52M53 2005  
615.9'253--dc22

2005049128

---

**informa**

Taylor & Francis Group  
is the Academic Division of Informa plc.

Visit the Taylor & Francis Web site at  
<http://www.taylorandfrancis.com>

and the CRC Press Web site at  
<http://www.crcpress.com>

## chapter 3

---

# Reproductive and Developmental Toxicity of Organotin Compounds

*Makoto Ema and Akihiko Hirose*  
*Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,*  
*National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan*

### Contents

Introduction .....	24
Effects on Aquatic Organisms .....	25
Imposex on Gastropods .....	25
Effects on Fish.....	27
Effects on Other Organisms .....	28
Summary of Effects on Aquatic Organisms .....	28
Effects on Experimental Animals.....	28
Reproductive Toxicity of Phenyltin Compounds .....	28
Reproductive Toxicity of Triphenyltins .....	28
Reproductive Toxicity of Diphenyltin Compounds .....	31
Summary of Reproductive Toxicity of Phenyltin Compounds.....	33
Developmental Toxicity of Phenyltin Compounds.....	33
Summary of Developmental Toxicity of Phenyltin Compounds .....	35
Reproductive Toxicity of Butyltin Compounds.....	35
Summary of Reproductive Toxicity of Butyltin Compounds.....	39
Developmental Toxicity of Butyltin Compounds.....	40
<i>In Vivo</i> Developmental Toxic Effects of Butyltin Compounds .....	40
<i>In Vitro</i> Dymorphogenic Effects of Butyltin Compounds .....	49
Summary of Developmental Toxicity of Butyltin Compounds .....	51
Developmental Toxicity of Miscellaneous Organotin Compounds .....	51
Summary of Developmental Toxicity of Miscellaneous Organotin Compounds .....	54