

General and Comparative Endocrinology (2005) 143:151-60.

21. Ohtsu Y., Ohba R., Imamura Y., Kobayashi M., Hatori H., Zenkoh T., Hatakeyama M., Manabe T., Hino M., Yamaguchi Y., Kataoka K., Kawaguchi H., Watanabe H. and Handa H.

Selective ligand purification using high-performance affinity beads

Analytical Biochemistry (2005) 338:245-52

22. 井口泰泉、菊池直香、渡邊肇:環境化学物質とエピジェネティクス. 細胞工学, 26: , 2007. (印刷中)

23. 井口泰泉、渡邊肇、勝義直:3章 環境物質の内分泌現象. シリーズ21世紀の動物科学10. 内分泌と生命現象、長濱嘉孝・井口泰泉共編. 77-115, 2007.

2.学会発表

1. Kato, Y., T. Baba, K. Kobayashi, Y. Katsu, H. Watanabe and T. Iguchi: Molecular cloning of a putative membrane ecdysteroid receptor from the crustacean, *Daphnia magna*. Electro-Chemical Signaling by Membrane Proteins - Biodiversity and Principle. March 14-16, 2007, Okazaki Conference Center.

2. Iguchi, T., H. Watanabe, Y. Ohta and B. Blumberg: Developmental effects of chemicals: TBT-induced adipogenesis and DES-induced persistent vaginal changes in mice. 4th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters. May 28-31, 2007, University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen,

Denmark.

3. Iguchi, T., H. Watanabe, Y. Kato and N. Tatarazako: Toxicogenomics, Risk Assessment and *Daphnia magna*. Daphnia Genomics Consortium 2007, June 7-9, 2007, Indiana University, USA.

4. Kato, Y., Baba, T., Kobayashi, K., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T.: Molecular cloning of a putative membrane ecdysteroid receptor from the crustacean, *Daphnia magna*. 第37回生理研国際カンファレンス2007. 岡崎カンファレンスセンター, 2007年3月.

5. Kato, Y., Kobayashi, K., Colbourne, J.K., Watanabe, H. and Iguchi, T.: Cloning and characterization of three DM domain genes from the water flea, *Daphnia magna*. The Daphnia Genomics Consortium Meeting 2007, Indiana, USA, 2007年7月.

6. 加藤泰彦 小林かおる 勝義直 渡邊肇 井口泰泉: ミジンコにおける脱皮ホルモン膜受容体オーソログの単離と発現解析. 日本動物学会第78回大会, 弘前, 2007年9月.

7. Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H. and Iguchi, T.: Cloning and characterization of the ecdysone receptor and ultraspiracle protein from the water flea *Daphnia magna*. 第32回日本比較内分泌学会大会およびシンポジウム・第8回日本比較3学会合同シンポジウム. 日光, 2007年10月.

8. Kato, Y., K. Kobayashi, S. Oda, N. Tatarazako, H. Watanabe and T. Iguchi:

Development of a reporter gene assay system using the ecdysone receptor and

- ultraspiracle protein from the water flea, *Daphnia magna*. 第10回環境ホルモン学会研究発表会 2007年12月10-11日.
9. 中村武志・勝 義直・渡邊 肇・井口泰泉: エストロゲン受容体 (ER) 特異的リガンドによる無排卵と膣上皮細胞増殖の誘起. 日本動物学会第78回大会, 弘前大学, 2007年9月20-22日.
10. 中村武志・勝 義直・渡邊 肇・井口泰泉. 周生期のエストロゲン様物質暴露による無排卵または膣上皮細胞不可逆的増殖はエストロゲンレセプター α によって制御されている. 第10回環境ホルモン学会研究発表会, 大宮ソニックシティー, 2007年12月10-11日.
11. 中村武志・勝 義直・渡邊 肇・井口 泰泉: 合成エストロゲン投与によるマウス不可逆的膣上皮増殖と Wnt ファミリー遺伝子発現. 変動との関連. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜, 2007年12月11-15日.
12. 加藤泰彦、小林かおる、勝義直、渡邊肇、井口泰泉: オオミジンコ DMドメイン遺伝子ファミリーの解析. 環境ホルモン学会第9回研究発表会、東京 2006年11月11,12日
13. 加藤泰彦、小林かおる、勝義直、渡邊肇、井口泰泉: オオミジンコ DMドメイン遺伝子のcDNA単離と発現解析. 日本動物学会第77回大会 島根 2006年9月21-24日
14. 中村武志、勝義直、渡邊肇、井口泰泉: 新生仔期に DES を投与されたマウスの膣における Wnt ファミリー遺伝子の発現変化. 日本動物学会第77回大会、島根 2006年9月21-24日
15. Iguchi, T., H. Watanabe and Y. Katsu: Application of Toxicogenomics for Studying Endocrine Disruption and Basic Biology in Vertebrates and Invertebrates. 23rd Congress of European Comparative Endocrinologist, Manchester, UK. 2006年9月1日
16. Watanabe, H., Tatarazako, N., Oda, S. and Iguchi, T.: Toxicogenomic approach on *Daphnia magna*. Gordon Research Conference 2006: Environmental Endocrine Disruptors, Il Ciocco, Italy, June 4-9, 2006.
17. Oda, S. N. Tatarazako, H. Watanabe, M. Morita, and T. Iguchi Genetic differences in production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs. The SETAC North America 26th Annual Meeting Nov. 13-17, 2005. Baltimore Convention Center, Baltimore, Maryland, USA.
18. Watanabe, H.: Ecotoxicogenomics. Annual Meeting and International Conference on Toxicogenomics-2005. Promising Next Generation Technology of Toxicogenomics in Drug and Food Safety, and Environmental Health. Oct. 30-Nov. 1, 2005, KIST, Korea.
19. Watanabe, H.: Toxicogenomics approach on endocrine disruptor issue. Toxicogenomics. Nov. 2-5, 2005, Hotel Tirol, Muju, Korea.
20. Watanabe, H. and Iguchi, T.: Tissue dependent effects of estrogenic chemicals estimated by gene expression profile. 9th ICEM Satellite meeting on toxicogenomics. Aug. 30-Sep. 2, 2005, Kauai, Hawaii
21. Iguchi, T. and Watanabe, H. Focused

array for evaluation of estrogenic effect of chemicals on mice. 9th ICEM Satellite meeting on toxicogenomics. Aug. 30–Sep. 2, 2005, Kauai, Hawaii

22. Watanabe, H.: Evaluation of chemical contaminants by gene expression profiling of *Daphnia magna*. SETAC, May, 2005,

23. Watanabe, H. Evaluation of estrogenic chemicals by gene expression profile. The endocrine society's 87th annual meeting (ENDO2005), Jun. 4–7, 2005, San Diego Endocrine Society

24. Oda, S. N. Tatarazako, H. Watanabe, M. Morita, and T. Iguchi Genetic differences in production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs. The SETAC North America 26th Annual Meeting Nov. 13–17, 2005. Baltimore Convention Center, Baltimore, Maryland, USA.

25. Watanabe, H.: Ecotoxicogenomics. Annual Meeting and International Conference on Toxicogenomics–2005. Promising Next Generation Technology of Toxicogenomics in Drug and Food Safety, and Environmental Health. Oct. 30–Nov. 1, 2005, KIST, Korea.

26. Watanabe, H.: Toxicogenomics approach on endocrine disruptor issue. Toxicogenomics. Nov. 2–5, 2005, Hotel Tirol, Muju, Korea.

27. Watanabe, H. and Iguchi, T.: Tissue dependent effects of estrogenic chemicals estimated by gene expression profile. 9th ICEM Satellite meeting on toxicogenomics. Aug. 30–Sep. 2, 2005, Kauai, Hawaii

28. Iguchi, T. and Watanabe, H. Focused array for evaluation of estrogenic effect of chemicals on mice. 9th ICEM Satellite meeting on toxicogenomics. Aug. 30–Sep. 2, 2005, Kauai, Hawaii

29. Watanabe, H.: Evaluation of chemical contaminants by gene expression profiling of *Daphnia magna*. SETAC, May, 2005,

30. Watanabe, H. Evaluation of estrogenic chemicals by gene expression profile. The endocrine society's 87th annual meeting (ENDO2005), Jun. 4–7, 2005, San Diego Endocrine Society

G. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

子どもに対する化学物質曝露影響の 内分泌的観点からの解明

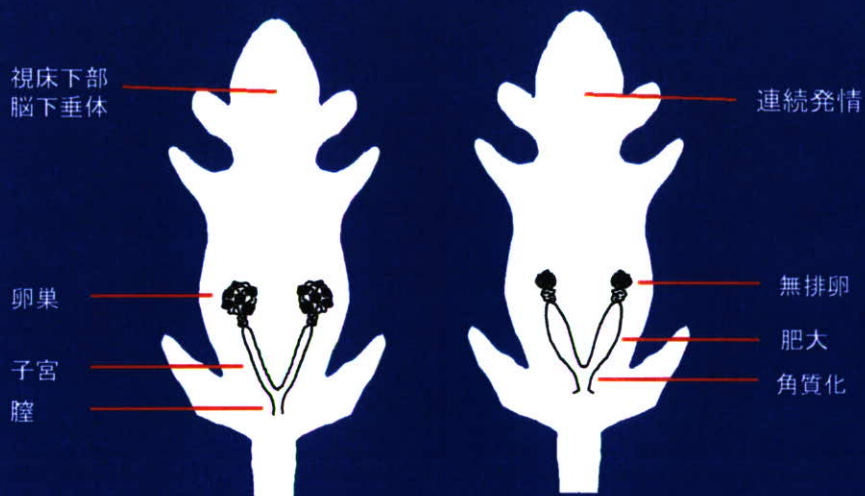


自然科学研究機構
渡邊 肇

1

正常マウス

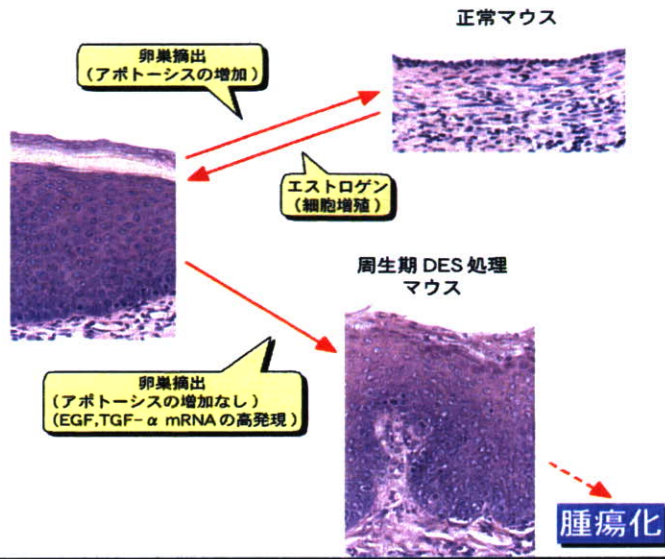
周生期エストロゲン曝露マウス



2

胎児期のエストロゲン曝露のモデル

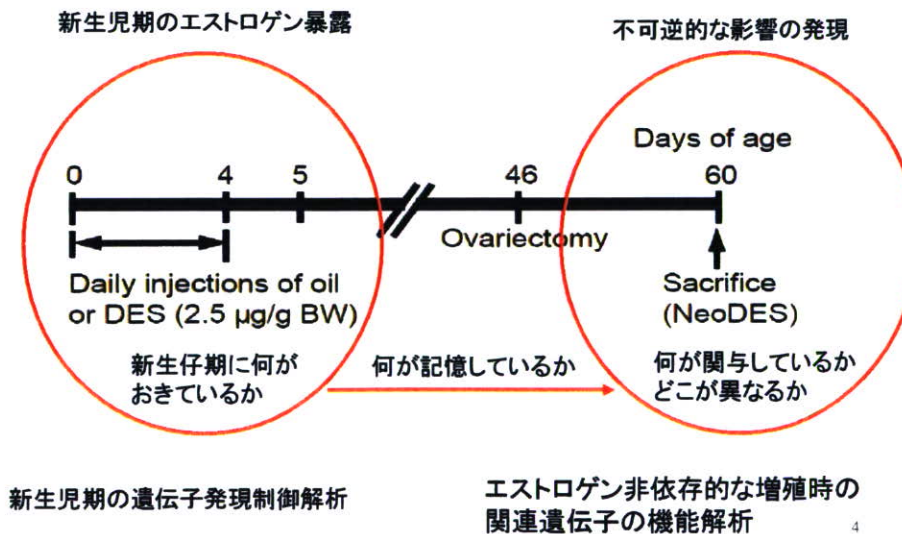
エストロゲンによる膣上皮の変化



3

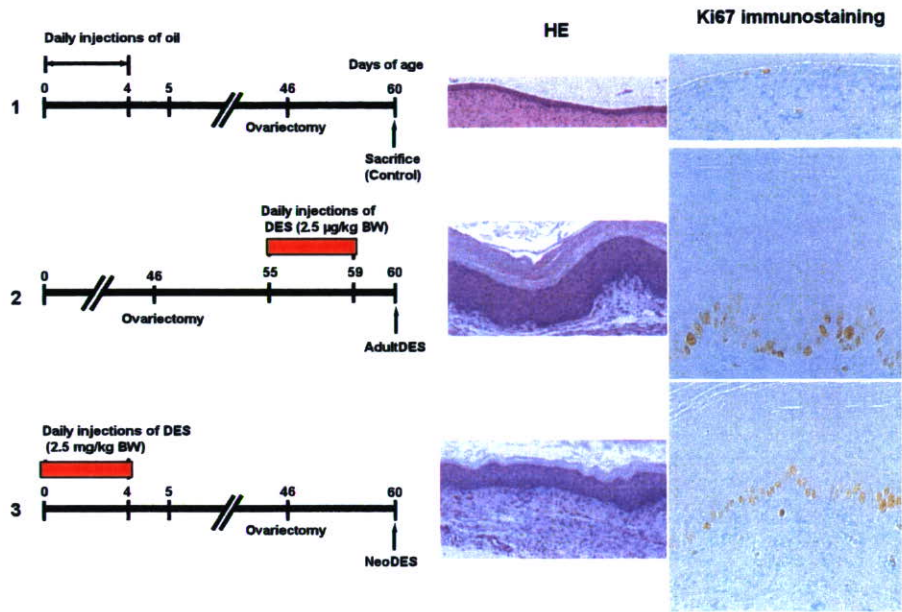
雌性生殖器官への不可逆的な作用の問題点

臨界期 (Critical Periods)

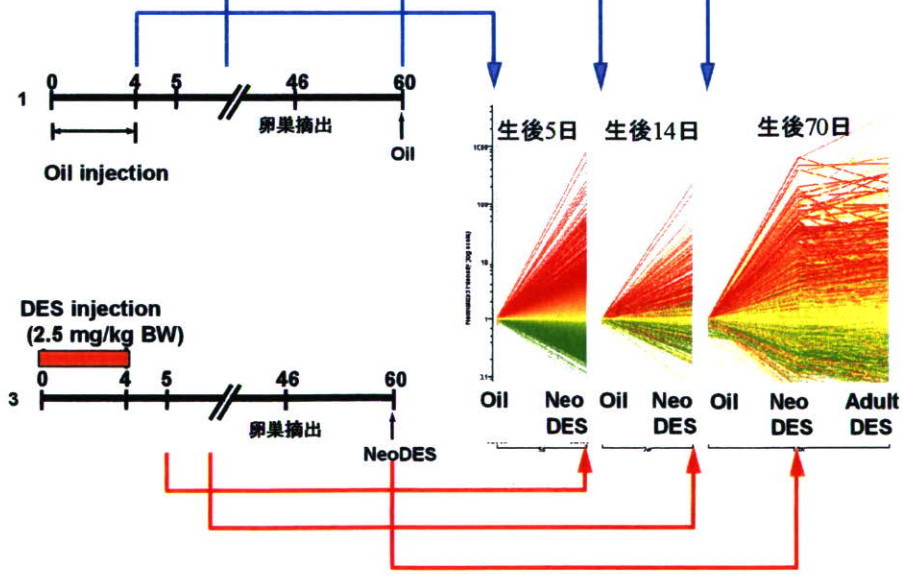


4

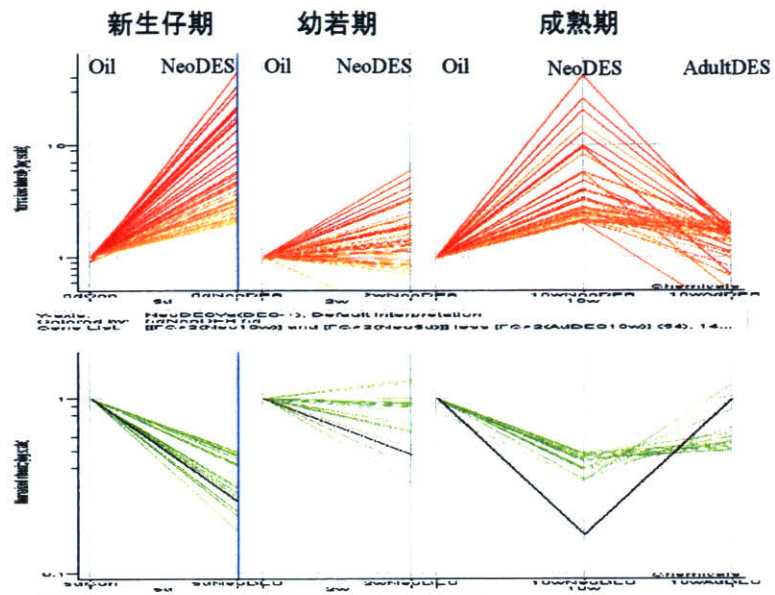
基本的な実験デザイン



生後5日間のDES処理後の遺伝子発現パターン



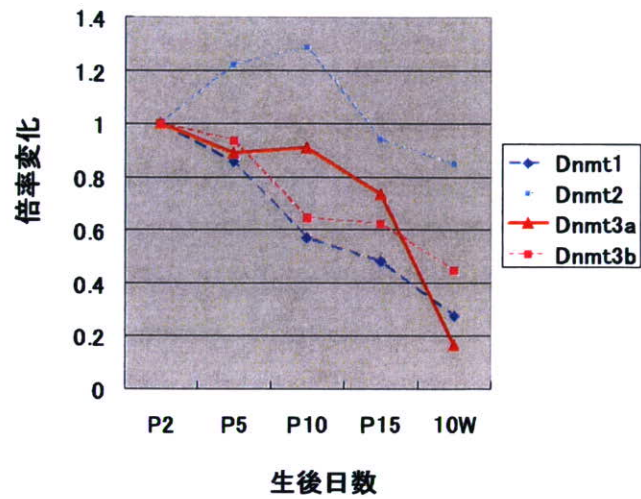
新生仔期エストロゲン処理により発現が変動する遺伝子



エピジェネティックな変化

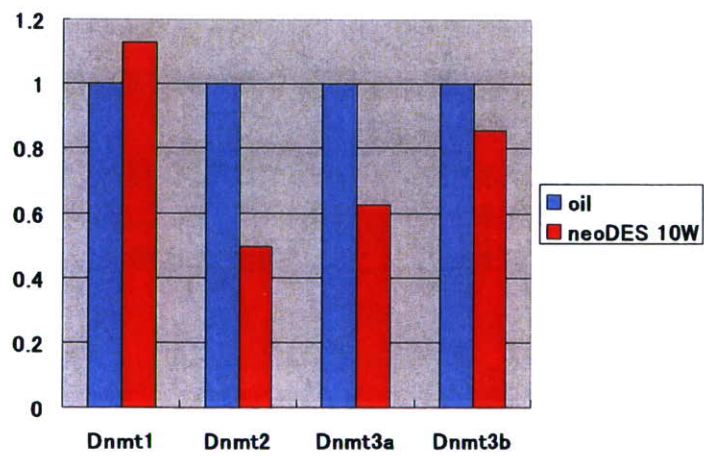
- 後天的な作用により遺伝子発現に変異が生じる機構
- ゲノム情報の変化を伴わない
- クロマチンを構成するゲノムDNAやヒストンなどの修飾
 - ヒストンの化学修飾
(メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化)
 - DNAのメチル化

新生児期におけるDnmtの発現変化



Dnmt2, Dnmt3bの発現は1/100

新生児期にエストロゲン曝露によるDnmt遺伝子発現への影響



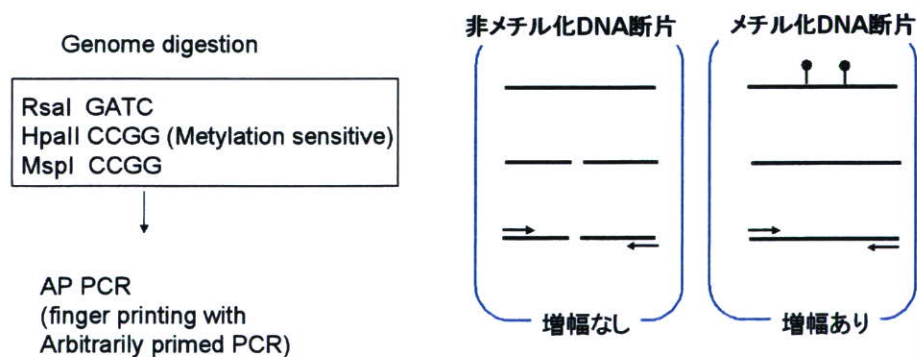
0

ゲノムDNA修飾の解析方法

- 特定の遺伝子について解析
 - Bisulfite法
- 網羅的な解析
 - Methylation Sensitive Restriction Fingerprinting (MSRF)
 - Restriction landmark genomic scanning (RLGS)
 - CHIP on Chip

11

ゲノムがメチル化されている遺伝子の *de novo* の探索 Methylation Sensitive Restriction Fingerprinting (MSRF)



メチル化されたゲノムDNA断片を増幅できる
クローニング、配列を決定しゲノム上の位置を同定する

2

Cancer Res. (1997) 57 594-99

MSRFの解析例

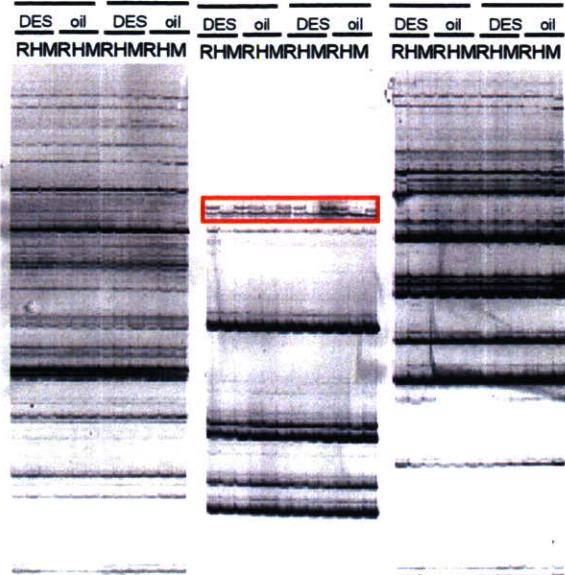
Genome digestion

↓

RsaI GATC
HpaII CCGG (Metylation sensitive)
MspI CCGG

↓

AP PCR
(finger printing with
Arbitrarily primed PCR)



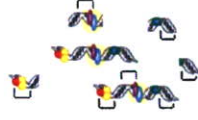
13

ChIP on Chip

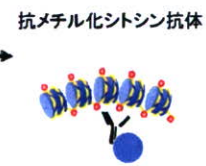
1. Cross-link the protein-DNA complexes



2. Lyse cells and sonicate DNA



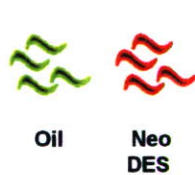
3. IP chromatin to capture and purify bound DNA



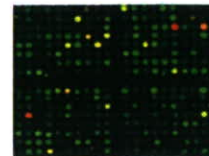
4. Release and amplify DNA fragments



5. Labeled enriched pool of fragments

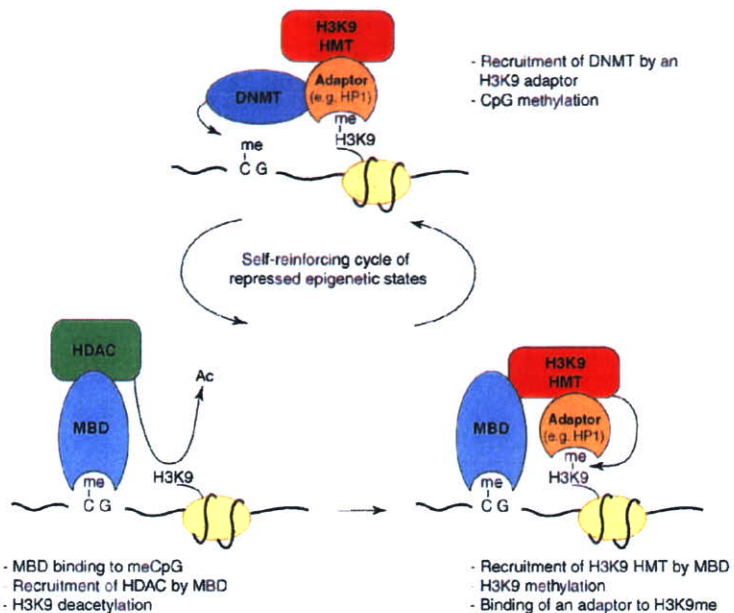


6. Hybridize to microarray for detection



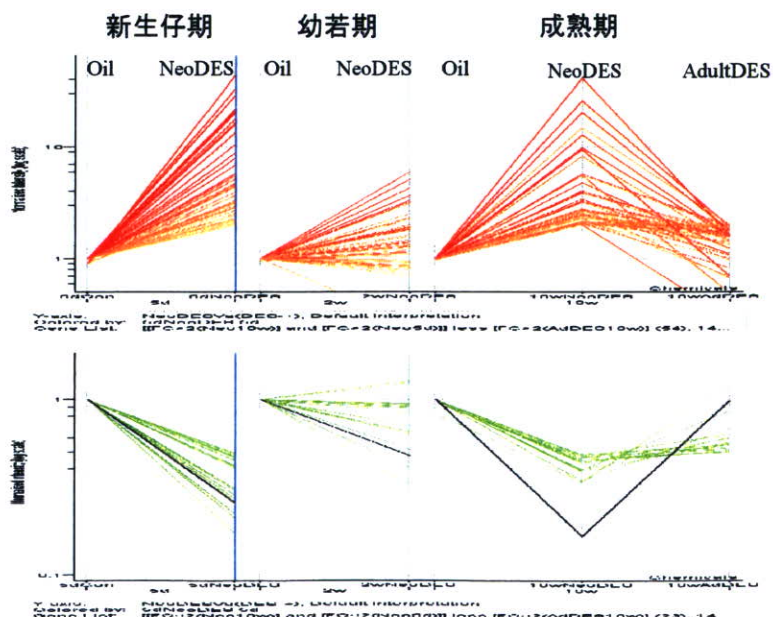
14

ヒストンのメチル化とDNAのメチル化



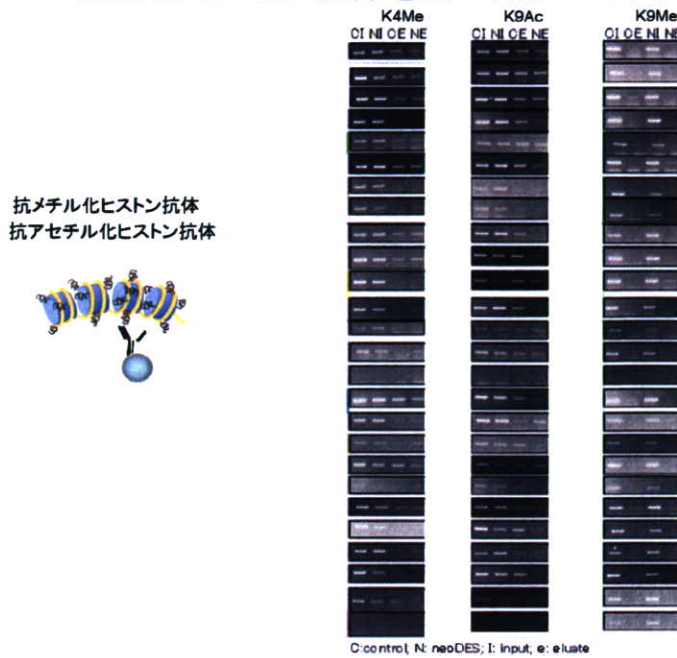
15

新生仔期エストロゲン処理により発現が変動する遺伝子

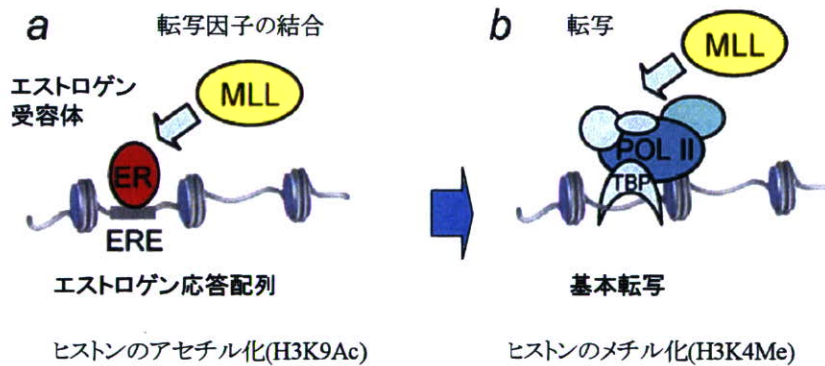


16

抗修飾ヒストン抗体を用いたクロマチン免疫沈降



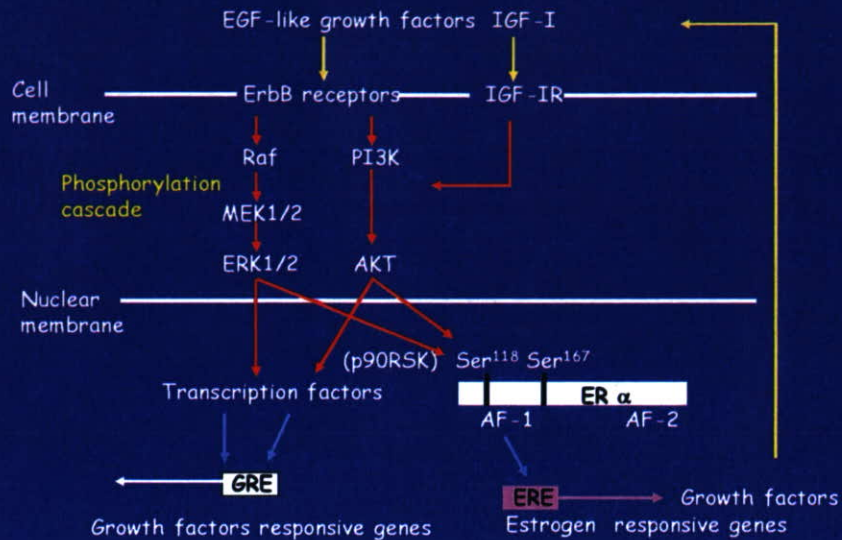
エストロゲン依存的な転写による HISTONE METHYLASEのリクルート



Mol Cell Biol. (2004)24: 7032-42

MLL: Mixed Lineage Leukemia (SET domain-containing protein)
Histone methylase activity

Hypothetical Model of the Estrogen-independent ER and Growth Factors Activation Pathway in Mouse Vagina



周生期曝露の不可逆的影響のメカニズム

新生児期のエストロゲン曝露

エストロゲン受容体による強制的な転写

転写とカップルしたヒストンの修飾(メチル化、アセチル化)

- 不可逆的なヒストンコードの書き換え?

クロマチン構造の変換

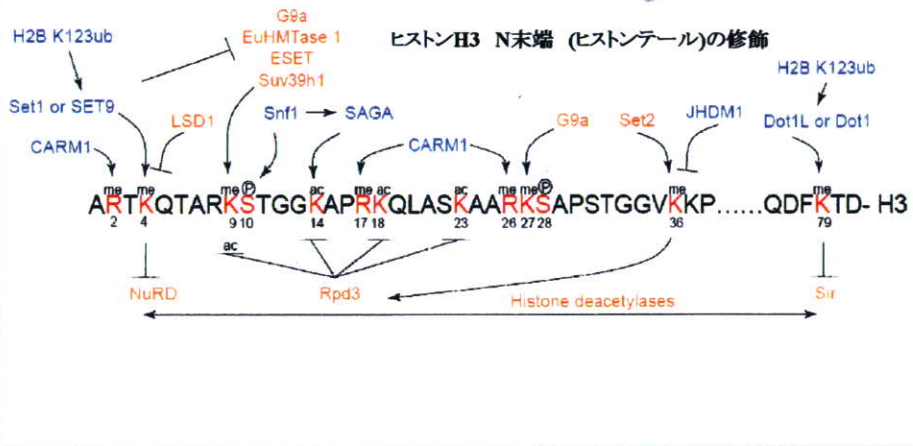
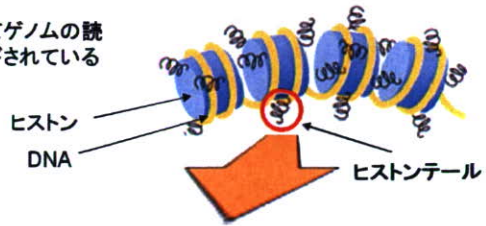
(DNAのメチル化)

転写の恒久的な活性化(または抑制)

- 責任遺伝子の存在?

ヒストンコード

ヒストンテールの様々な部位の修飾によってゲノムの読み取り情報、クロマチン構造の情報がコードされている



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

成人・子ども間リスク評価結果の外挿に関する研究

分担研究者 菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 部長

研究要旨

化学物質の毒性評価を進める過程で、幼若個体(子ども)と成体(成人)で毒性の強さが異なる化学物質が見出されてきている。このような化学物質として、記憶喪失性貝毒 Domoic acid(DA)について、本研究班の種村班員により、マウス(C57BL/6)において幼若期投与の方が成体期投与より、認知障害の程度が激しくかつ多動を伴う行動変化を引き起こすことが明らかにされている。そこで、昨年度から、Percellome 手法を適用した網羅的遺伝子発現解析により、成人でのリスク評価結果を子どものリスク評価予測に外挿する際の有効性と限界を明らかにするためのモデルとして検討を開始した。今年度は、データ解析を詳細に進め、感受性差の分子背景の解明を行った。幼若個体として2週齢、成体として10週齢を選び、2週齢については投与後24時間および9週間(11週齢)、10週齢については投与後24時間および11週齢時点で、大脳、海馬を各々採取して得た Percellome 適用網羅的遺伝子発現データを用いた。

その結果、2週齢投与、10週齢投与で有意差があった遺伝子に重なりはほとんどなく、幼若個体、成体で遺伝子発現応答が異なっていることが確認された。また、幼若期投与では脳発達に関連する遺伝子発現変化が生じ、それを起点に、グルタミン酸受容体シグナル系に加え、GR シグナル系等のシグナルへの影響が固定化し、成体期投与よりも重篤な影響が起きている可能性が示唆され、成体期投与では、直接的にグルタミン酸受容体シグナル系が刺激され、脂肪代謝影響やアポトーシス影響が生じるものの、それは治まっていく傾向にあることが示唆された。

以上、DA を用いたモデル解析により、成人、子どもの感受性差について、その分子背景を解明することが可能であることが示された。一方で、成体と幼若個体で共通していたのはグルタミン酸受容体シグナル系影響に限られたことから、成人でのリスク評価結果はその一部しか子どものリスク評価予測の外挿に用いることが出来ないという限界が具体的に示された。外挿精度を向上させるには、更なる基礎研究の積み重ねが必須であると考えられる。

A. 研究目的と背景

化学物質の毒性評価を進める過程で、成熟個

体(成人)と未成熟個体(子ども)で毒性の強さが異なる化学物質が見出されてきている。本研究で

はそのような化学物質の具体例として、子ども期投与の方が成人期投与より強い影響が生じることが明らかになった domoic acid (DA) を取り上げ、その原因となる分子メカニズムを網羅的遺伝子発現解析手法を用いて検討し、成人でのリスク評価結果を子どものリスク評価予測に外挿する際の有効性と限界を明らかにする。

DAはグルタミン酸受容体アゴニストとしての作用が知られる物質で、カイニン酸の類縁物質。1987年カナダでの150人を越える貝による原因不明の集団食中毒の原因物質と判明した物質。19人が入院し、その中の老人4人が死亡。被害者の主症状が短期記憶障害であったことからASP (amnesic shellfish poisoning) と呼ばれた。DAの含有量は貝100g当たり31mg~128mgで、中毒者の推定摂取量は60mg~290mgとされた。死亡4例の海馬CA1とCA3及び扁桃体を中心にニューロンの壊死・脱落とグリオーシスが認められている。グルタミン酸受容体の過剰刺激が神経細胞壊死を誘発したと考えられ、致死量は300mg/60kgと算定された。尚、カナダのDA規制値は20ppmである (Jeffery et al., Food Chem Tox 42: 545-557 (2004))。

また、1998年から2000年にかけてカリフォルニア沿岸のトドガカタクチイワシ(アンチョビ)に濃縮されたドーモイ酸による中毒により100頭以上死亡した事例が報告されている (Silvagni et al., Vet Pathol 42:184-191 (2005))。

B. 研究方法

Domoic acid 暴露実験

C57BL/6CrSlc(日本エスエルシー)に2週齢及び10週齢時に、生理食塩水を溶媒として DA 0.3mg/kg を腹腔内投与した。投与後24時間目、及び、2週齢時投与については11週齢時、10週齢時投与については11週齢時にエーテル麻酔下に放血後、解剖し脳から海馬、大脳皮質を採取した。1群5匹を用い、その内遺伝子発現解析

に3匹ずつを用いた。

Percellome 手法を適用した Total RNA の分離精製

組織は採取後すみやかに RNA later (Ambion 社)に4℃一晩浸漬し、RNA 抽出操作までは-80℃にて保存した。抽出に当たっては、RNA later を除いた後、RNeasy キット(キアゲン社)に添付される RLT buffer を添加し、ジルコニアビーズを用いて破砕液を調製した。得られた破砕液の10 μ Lを取り、DNA 定量蛍光試薬 Picogreen を用いて DNA 含量を測定した。DNA 含量に応じ、あらかじめ臓器毎に設定した割合で GSC (Graded dosed spike cocktail; Bacillus 由来 RNA 5種類濃度を変えて混合した溶液)を添加し、TRIZOLにより水層を得、RNeasy キットを用いて全 RNA を抽出した。100ng 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 プロモーターにより付されたオリゴ dT 配列をもとに逆転写し cDNA を合成し、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 (ENZO 社キット)を用い、ビオチン化 UTP, CTP を共存させつつ cRNA を合成した。cRNA は Affymetrix 社キットにて精製後、300-500bp となるよう断片化し、Genechip ターゲット液とした。Genechip には Mouse Genome 430 2.0 を用いた。ハイブリダイゼーションは 45℃にて18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、専用スキャナーにて発現データを得た。

Percellome Data 解析

Percellome data は、当方が開発した各種ソフトウェアを用いてコピー数算出、統計解析を行った。

得られて遺伝子リストの既知情報との照合には Ingenuity pathway analysis (Ingenuity Systems)を用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、国立医薬品食品衛生研究所が定める動物実験に関する規程を遵守している。(国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験の適正な実施に関する規程(平成19年4月版))

C. 研究結果

2週齢投与と10週齢投与の比較

p値0.01未満の遺伝子を各群について抽出した。2週齢投与24時間では大脳で530個、海馬で292個、2週齢投与11週齢時では大脳で919個、海馬で548個、10週齢投与24時間では大脳で1963個、海馬で608個、10週齢投与11週齢目では大脳で436個、海馬で316個であった。

これらの重なり具合を当方が開発した MF GLM を用いて検討したが、いずれも重なる遺伝子がほとんど無いという結果を得た。幼若個体と成体とでは遺伝子発現応答が異なっていることが確認された (Fig.1)。また、各々の遺伝子リストを Ingenuity Pathway Analysis (IPA) に投入し、既知情報から抽出される network の主要な function category を比較したが、共通性は見出されなかった。

既知情報による変動遺伝子リスト解析

以下に、各々の実験条件における遺伝子発現変化の既知情報との照合を IPA を用いて実施した。

2週齢投与24時間での変化(幼若暴露急性変化)

2週齢投与24時間後の変動遺伝子リストから、グルタミン酸受容体系が直接刺激された事に対応する pathway は報告されず、Axonal guidance や Wnt signal 系といった、脳発達関連の遺伝子カスケードが抽出された (Fig.2)。

2週齢投与11週齢での変化(幼若暴露慢性・遅発性変化)

2週齢投与11週齢時の変動遺伝子リストでは、大脳での IL-4 シグナル活性化、海馬でのグルタミン酸受容体シグナル系低下に加え、グルココルチコイド受容体シグナルへの影響が示された。IL-4 は脳脊髄炎におけるミクログリア活性化に関わっていることが報告されており、幼若期投与により慢性的な炎症反応が惹起されていることが示唆され、表現型との関連が注目される。海馬で認められたグルココルチコイド受容体シグナルに関しては、受容体発現低下がストレス過敏を引き起こすとの報告があり、幼若期投与に伴う行動変化との関連が示唆される (Fig.3)。

10週齢投与24時間での変化(成熟期暴露急性変化)

10週齢投与24時間後の変動遺伝子リストでは、大脳で脂質代謝影響に加え、Fas-mitochondria 系を介したアポトーシス活性化が認められた。海馬では脂肪酸代謝低下と共に、グルタミン酸受容体シグナル系の低下が認められ、DA が直接グルタミン酸受容体系を叩いていることが確認された。また、Ephrin 受容体や軸索ガイダンス系シグナルの低下も認められた (Fig.4)。

10週齢投与、11週齢目での変化(成熟期暴露亜急性変化)

10週齢投与11週齢時の変動遺伝子リストでは、大脳で Ephrin 受容体シグナル影響が認められた。海馬では、p53 系 (DNA damage) への影響が認められた (Fig.5) が、変化は小さいものであ

た。

D. 考察

今年度の解析結果から、DA の幼若、成体感受性差について、次のように説明することが可能であると考えられた。すなわち、幼若期投与では Wnt signaling を始めとする脳発達に関連する遺伝子発現に変化が生じ、それを起点に、グルタミン酸受容体シグナル系に加え、GR シグナル系等のシグナルへの影響が固定化し、成体期投与よりも重篤な不可逆的影響が誘発される。一方、成体期投与では、直接的にグルタミン酸受容体シグナル系が刺激され、脂肪代謝影響やアポトーシス影響が生じ、一過性の障害が現れるが、その後、収斂する傾向にある。

これらの結果は、DA を用いたモデル解析を Percellome 手法を適用した網羅的遺伝子発現解析を行うことにより、成人、子どもの感受性差について、その分子背景を解明することが可能であることを示すものである。

E. 結論

成人・子ども間リスク評価結果の外挿に関する研究を進めるための題材として選んだ DA が、未成熟個体に対しより大きな作用を示すこと、即ち、影響の範囲の拡大と不可逆性の獲得が、神経行動学的観点および、遺伝子発現変化の観点から示された。

一方で、成体と幼若個体で共通して認められた遺伝子発現変化はグルタミン酸受容体シグナル系影響に限られたことから、成人でのリスク評価結果はその一部しか子どものリスク評価予測の外挿に用いることが出来ないという限界が具体的に示された。よって、子どものリスク評価の精度を向上させるには、幼若動物を対照とした更なる基礎毒性学研究的の積み重ねが必須であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, 24:178-198, 2007

Vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette LJ Jr, Hauser R, Heindel JJ, Ho SM, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Keri RA, Knudsen KE, Laufer H, Leblanc GA, Marcus M, McLachlan JA, Myers JP, Nadal A, Newbold RR, Olea N, Prins GS, Richter CA, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Vandenberg JG, Vandenberg LN, Walser-Kuntz DR, Watson CS, Welshons WV, Wetherill Y, Zoeller RT. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol*, 24:131-138, 2007

Aisaki K, Aizawa S, Fujii H, Kanno J, Kanno H. Glycolytic inhibition by mutation of pyruvate kinase gene increases oxidative stress and causes apoptosis of a pyruvate kinase deficient cell line. *Exp Hematol*, 35:1190-1200, 2007.

2. 学会発表

菅野 純, Chemosphere-Biosphere Interaction 解析ツールとしての Percellome Toxicogenomics、第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 特別講演 2007 年 6 月 27 日、東京

北嶋 聡、相崎健一、五十嵐勝秀、中津 則之、菅野 純、モデル催奇形性物質を用いた発生トキシコゲノミクス(Percellome 手法)解析、第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会、2007 年 6 月 27-29 日、東京

五十嵐 勝秀、種村健太郎、中津 則之、相崎健一、北嶋 聡、菅野 純、化学物質によるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにした Percellome 解析、第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会、2007 年 6 月 27-29 日、東京

種村 健太郎、五十嵐 勝秀、北嶋 聡、菅野 純、エストロゲン受容体 α 型の非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳機能解析、第 24 回日本疾患モデル学会総会、2007 年 8 月 31 日-9 月 1 日、つくば、口演

菅野 純、相崎健一、中津則之、北嶋 聡、児玉幸夫、小川幸男、Percellome Toxicogenomics for the Development of Mechanism-based Predictive Toxicology 第 66 回日本癌学会総会、シンポジウム「がん創薬におけるイノベーション」2007 年 10 月 3 日、横浜、口演

種村 健太郎、五十嵐 勝秀、北嶋 聡、菅野 純、エストロゲン受容体 (α 型) 非翻訳領域遺伝子改変マウスの脳構造および脳高次機能解析 第 100 回日本繁殖生物学会大会、2007 年 10 月 19-22 日、東京

五十嵐勝秀、北嶋聡、種村健太郎、菅野純、エストロゲン受容体 α 型の妊娠維持への関与 第 100 回日本繁殖生物学会大会、2007 年 10 月 19-22 日、東京

菅野 純、トキシコゲノミクス(Percellome Project)

を基盤とした分子毒性学の展開の試み、第 145 回日本獣医学会学術集会 日本比較薬理学・毒性学会、教育講演、2008 年 3 月 28 日、相模原(教育講演)

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Satoshi Kitajima, Yukio Kodama, Yukio Ogawa,, PERCELLOME TOXICOGENOMICS PROJECT FOR MECHANISM BASED PREDICTIVE TOXICOLOGY: AN APPROACH TO MINIMISING TOXICITY IN DRUG DEVELOPMENT. The 1st Asia Pacific Regional Meeting (APISXX) of International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX), December 3-6, 2007, (invited speaker)

G. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

発現変化遺伝子比較 : t検定 (p<0.01)

発現変化遺伝子比較 : t検定 (p<0.01)

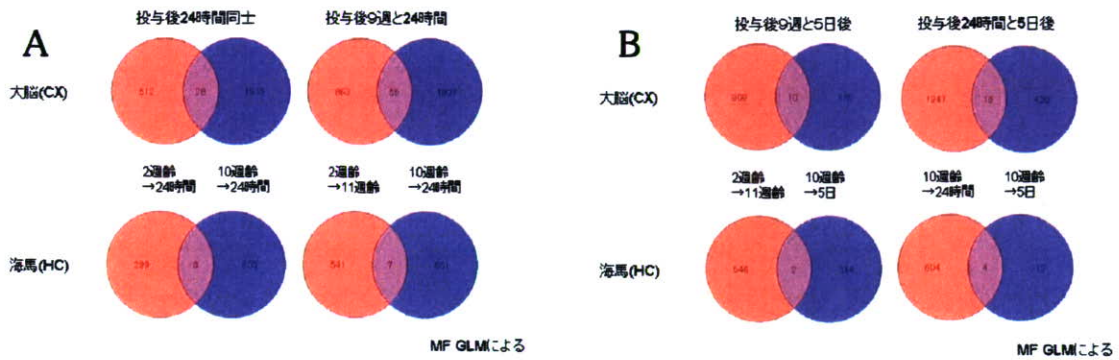


Fig1 2週齢投与と10週齢投与間の発現変化遺伝子比較

A) 10週齢投与24時間との比較, B) 10週齢投与11週齢時との比較

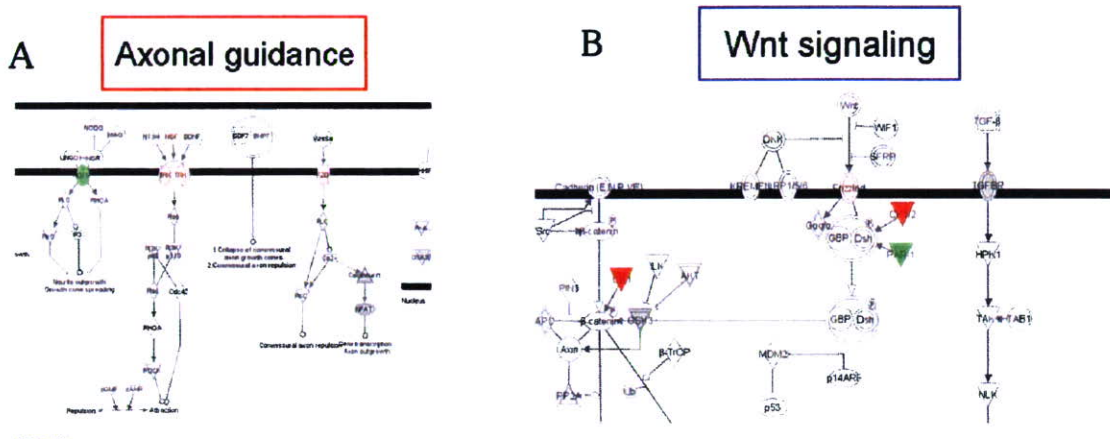


Fig2 2週齢投与24時間後の変化

A) Axonal guidance に大脳で変化が認められた。B) Wnt signaling に大脳で変化が認められた。同様の変化が海馬でも生じていた。

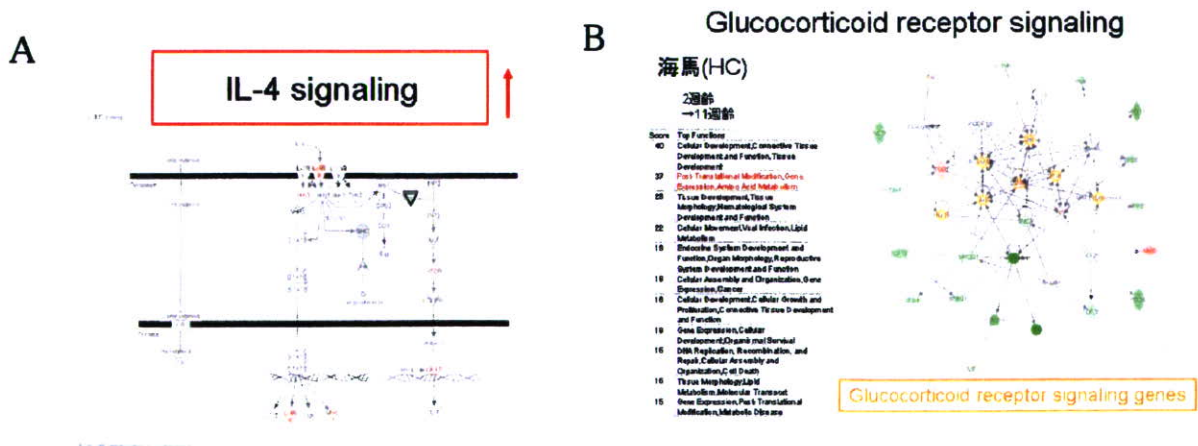


Fig3 2週齢投与11週齢時の変化

A) IL-4 signaling に大脳で変化が認められた。B) Glucocorticoid receptor signaling に海馬で変化が認められた。