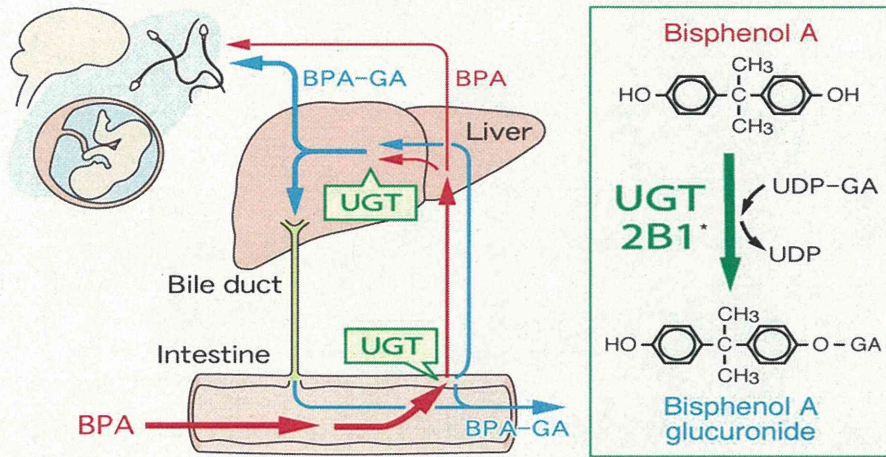


生体(成獣)でのBPA代謝の概要

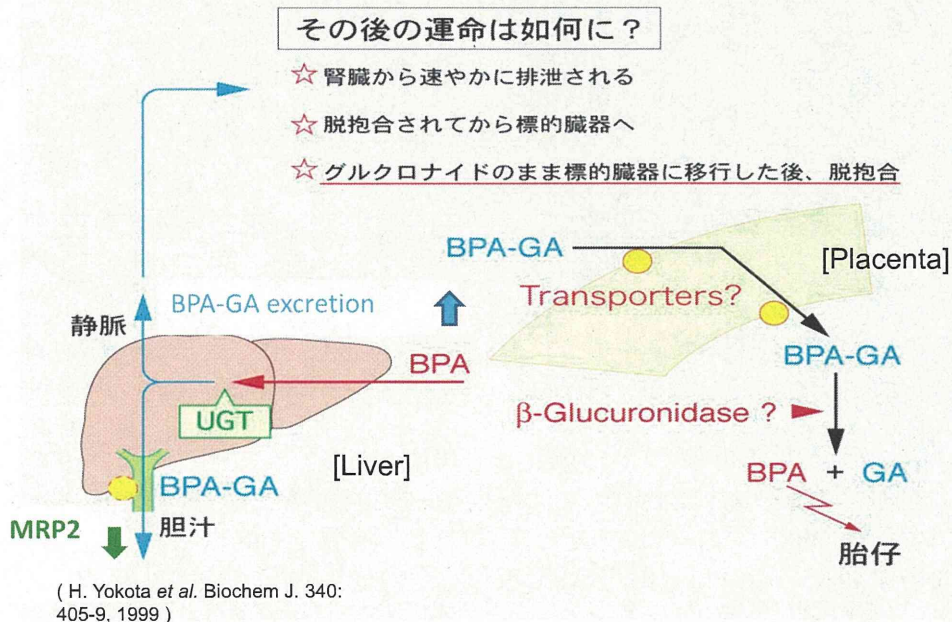
ビスフェノールAグルクロン酸抱合



* Yokota et al. *Biochem. J.* 340: 405-409, 1999

主に肝臓において代謝され、グルクロン酸抱合体として速やかに尿、糞として体外に排泄される。

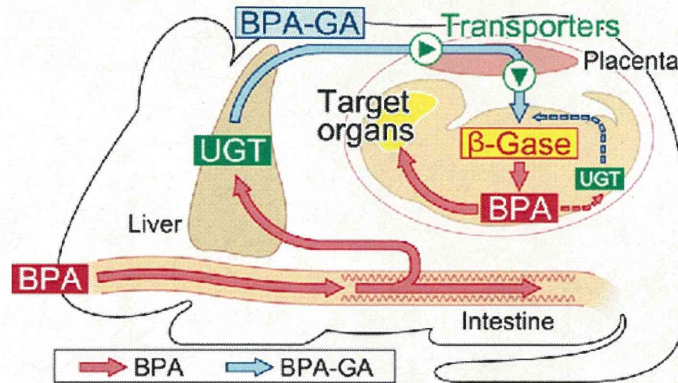
BPAの胎子影響における当研究室の結果と仮説



血中のBPA-GAが胎盤を通過し、胎児側で脱抱合をうけて、BPAとなり胎児に影響を与えているのではないかと？

妊娠期低用量BPA曝露により胎児影響を受ける要因

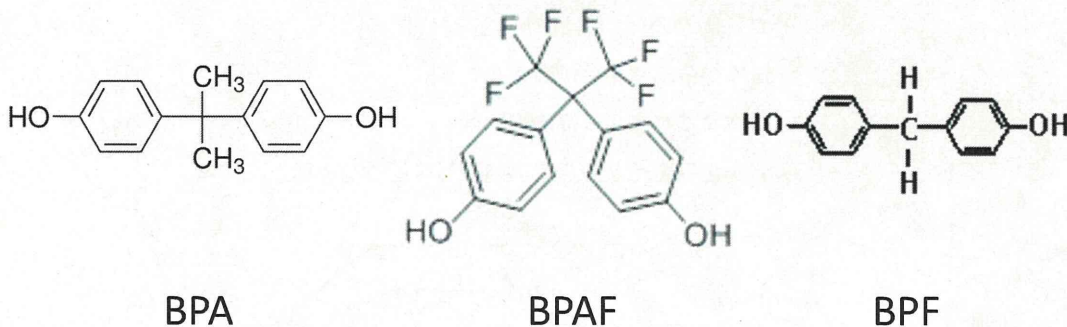
1. BPA-GAは、胎盤を通過し胎児へ移行する。
2. 胎児内のBPA-GAはBPAへ脱抱合される。
3. 胎児は脱抱合されたBPAをBPA-GAに再抱合する能力が未発達である。



(Nishikawa et al. *Environ Health Perspect.* 2010)

BPAの代謝にはUGT2B1が関与しており、胎児ではUGT2B1の発現が低いことがリスク要因のひとつになっている。そこで本研究では、新生児におけるUGT2B1の発現量とBPAの代謝活性を調べ、新生児の成長におけるBPA曝露の危険性を検証した。

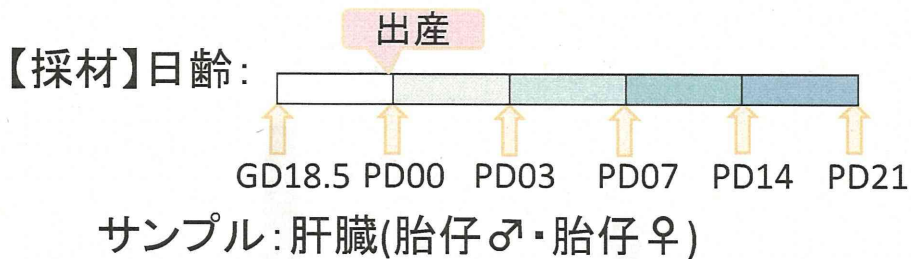
BPAとBPA代替物質



- BPAは肝臓に主に発現するUGT2B1により代謝される。
- ラット胎児におけるUGT2B1の発現は低く、BPAに対する代謝活性は低い
- ヒトでは、UGT2B15がBPA代謝を担っており、ヒト胎児でも発現が低い。
- BPA代替物質であるBPAFとBPFに関しては、その代謝動態や毒性リスクに関してほとんど報告がない。

材料と方法

【実験動物】マウス(C57Bl/6)



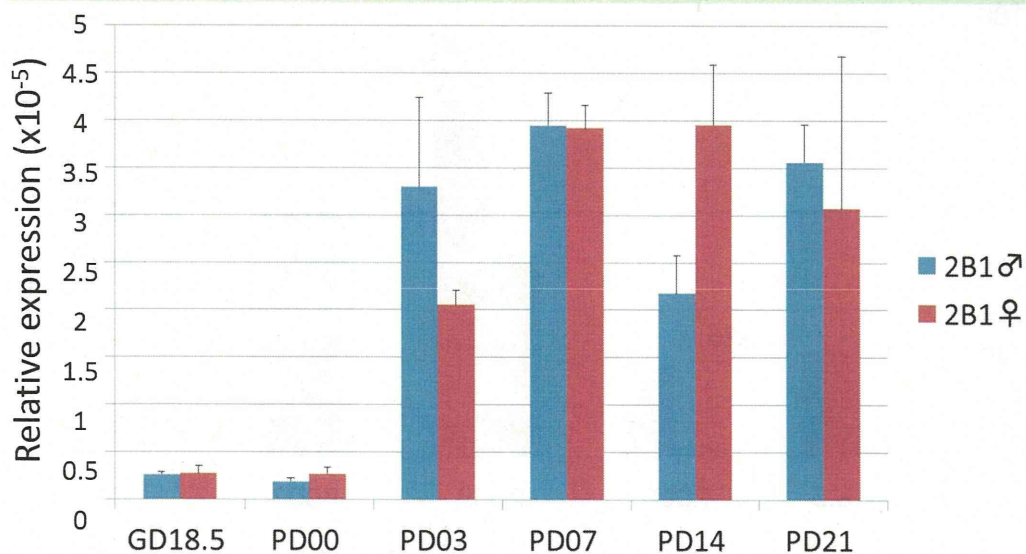
【遺伝子発現解析(定量的RT-PCR)】

UGT分子種: 2B1 & 1A6

【UGT活性の測定】

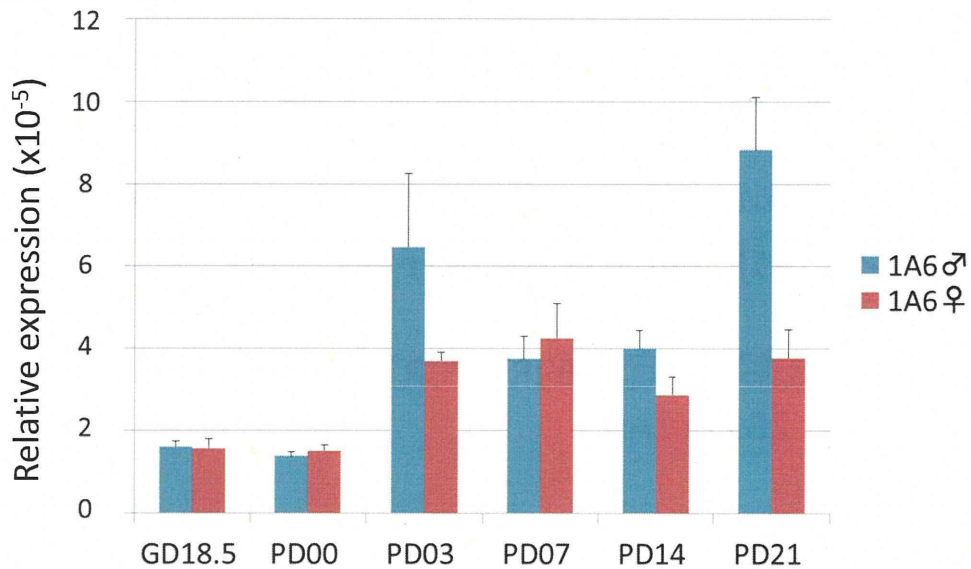
肝臓からマイクロゾーム分画を調製し、BPA、BPAF、BPFに対するUGT活性をHPLCにより調べた。

新生仔発達過程におけるUGT2B1の遺伝子発現変動



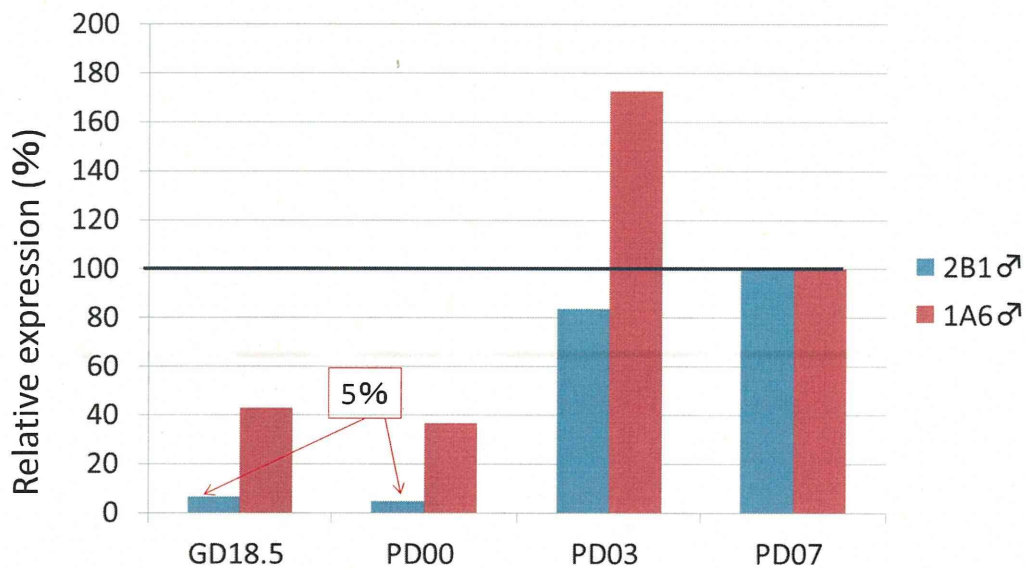
GD18.5、PD00において、雌雄ともにUGT2B1の発現量が低く、PD03から上昇がみられた。

新生仔発達過程におけるUGT1A6の 遺伝子発現変動



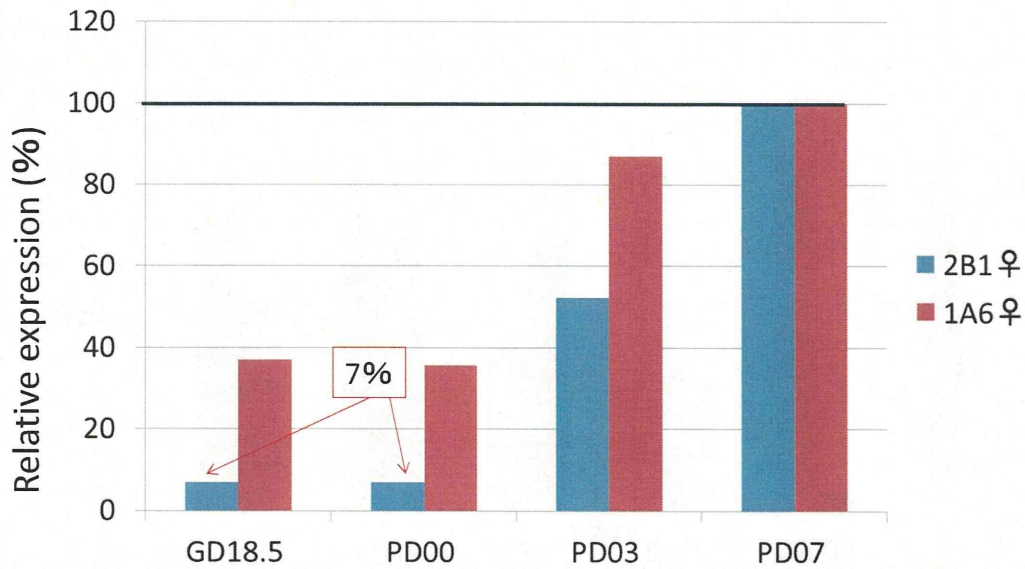
GD18.5、PD00において、雌雄ともにUGT1A6の発現量は少し低く(1/2程度)、PD03から上昇がみられた。

新生仔オスにおけるUGT発現の変動比較



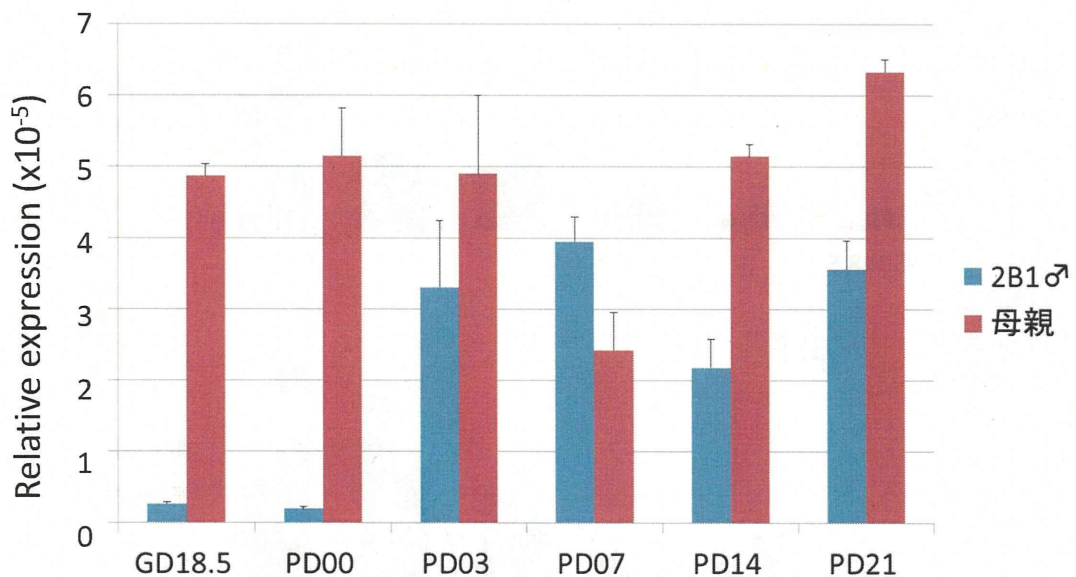
GD18.5、PD00でのUGT2B1の発現量は、PD07と比較すると5%前後である。一方、UGT1A6では、40%前後の発現がみられた。

新生仔メスにおけるUGT発現の変動比較



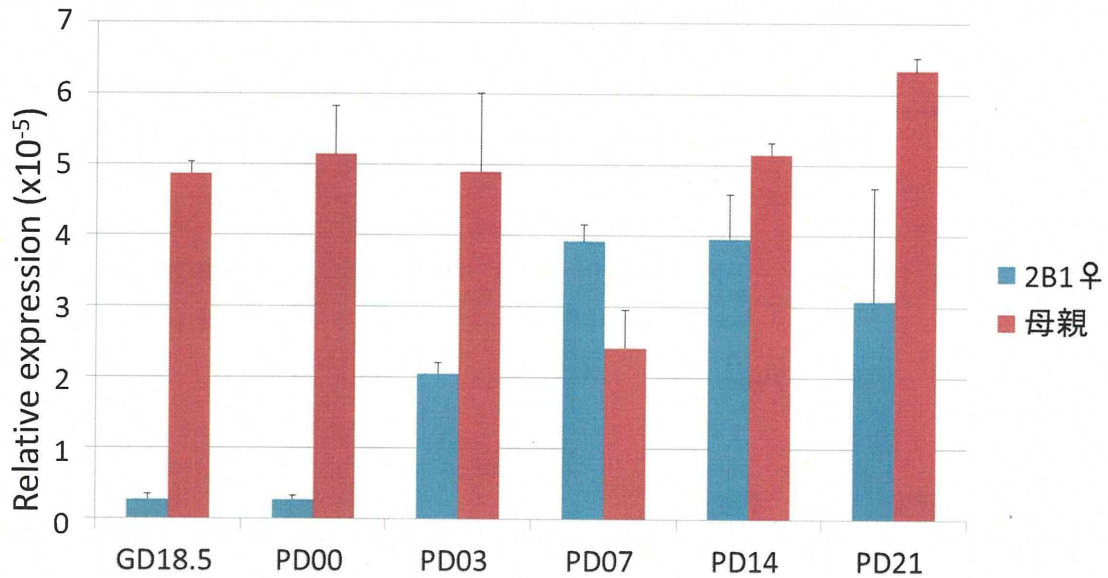
GD18.5、PD00でのUGT2B1の発現量は、PD07と比較すると約7%である。一方、UGT1A6では、40%近くの発現がみられた。

新生仔オスと母親におけるUGT2B1の発現の比較



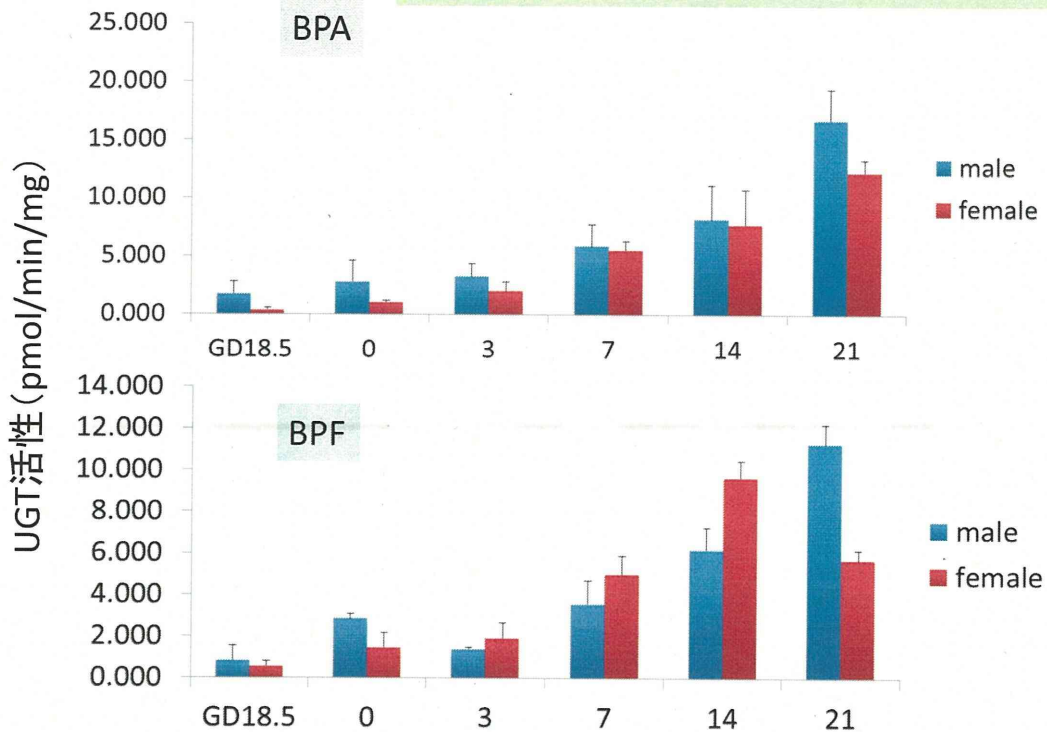
GD18.5、PD00では、UGT2B1が母親の1/20程度しか発現していなかった。また、PD03から発現が母親レベルに近づいていく。

新生仔メスと母親におけるUGT2B1の発現の比較



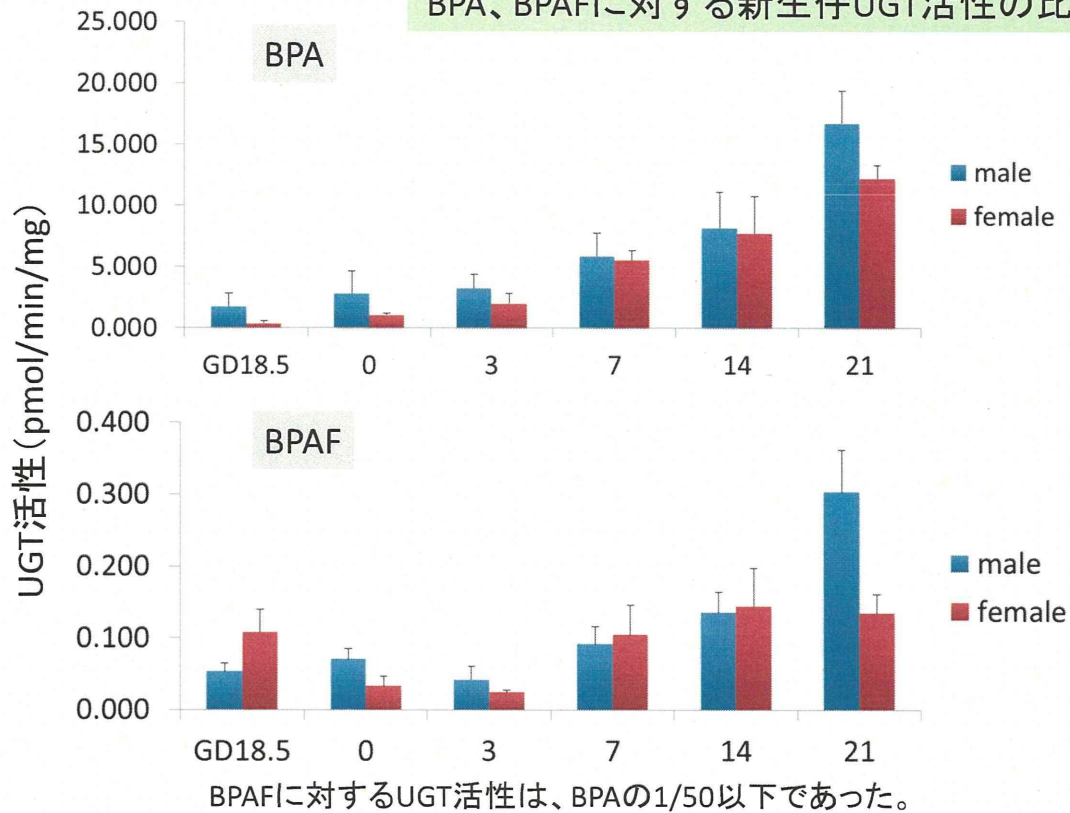
メスでも同様にGD18.5、PD00では、UGT2B1が母親の1/20程度しか発現していなかった。また、PD03から発現が母親レベルに近づいていく。

BPA、BPFに対する新生仔UGT活性の比較



BPA、BPFに対するUGT活性は、GD18.5からPD3まで低く、PD7から上昇した。

BPA、BPAFに対する新生仔UGT活性の比較



まとめ

<UGT2B1の遺伝子発現について>

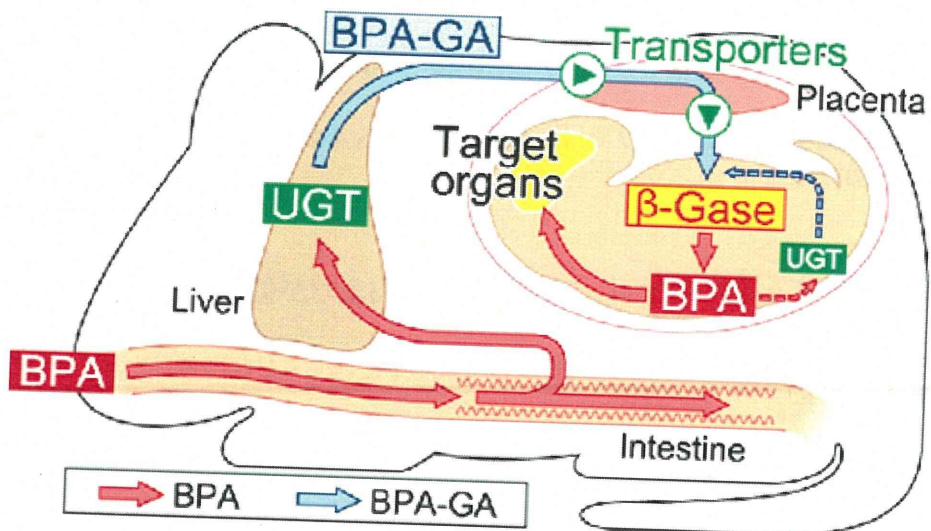
- UGT2B1の遺伝子発現は、GD18.5からPD0まで低く、母親の1/20程度しかなかった。
- PD3以降、発現は上昇し、PD7では、母親と同レベルの発現となった。
- 雌雄差はなかった。

<UGT活性について>

- BPA、BPFに対するUGT活性は、GD18.5からPD3までが低く、7日目から上昇した。
- BPAとBPFに対するUGT活性は、類似しており、どちらもUGT2B1により代謝されると考えられた。
- BPAFに対するUGT活性は、かなり低く、BPAと比較して1/50以下であった。

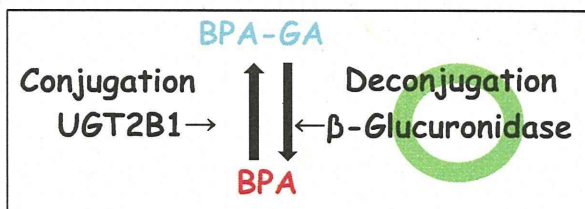
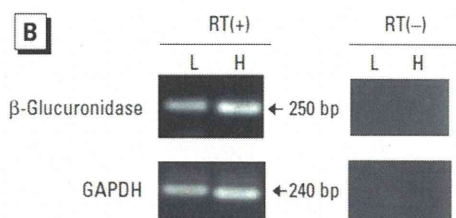
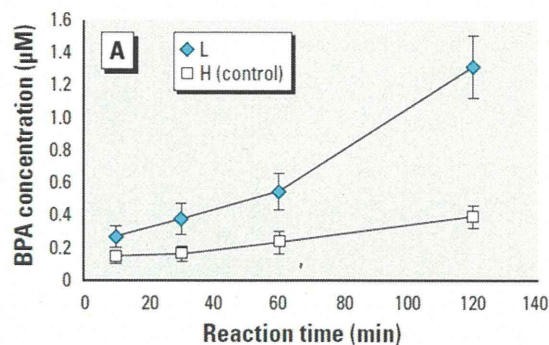
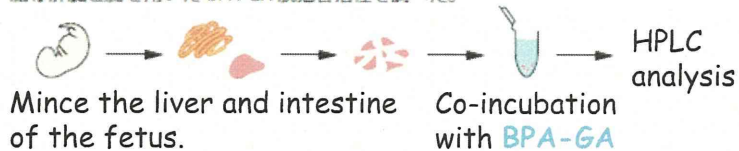
- BPAだけでなく、BPFに関しても、胎仔期および出生直後は、代謝能力が低いため、影響を受けやすい時期であると言える。
- BPAFに関しては、UGTによる代謝を受けにくい可能性があり、母親の代謝、他の抱合活性の検討も必要である。
- 発達時期の脱抱合活性(グルクロン酸を取り元の化学物質の形に戻す反応)を含めた検討が必要である。

考察と今後

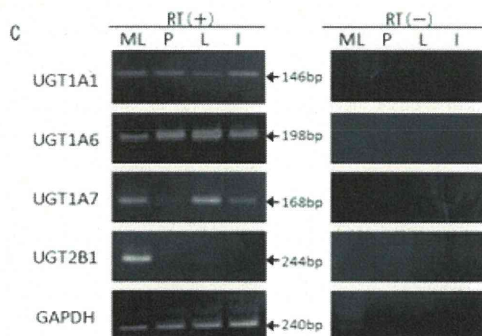


胎仔組織中での脱抱合活性

胎仔肝臓と腸を用いた BPA-GA 脱抱合活性を調べた。

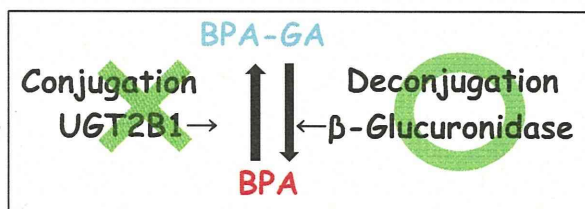
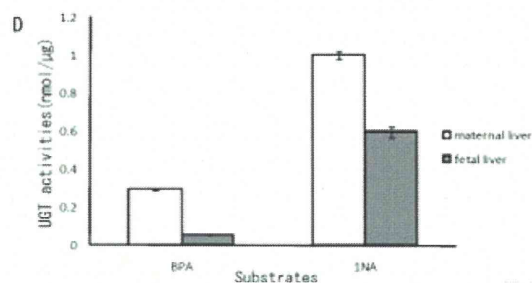


胎仔でのUGT分子種の発現とBPA代謝活性



UGT酵素群の発現、活性を調べた

・BPAの代謝を担うUGT2B1の発現が非常に低い



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

「情動認知行動異常発現メカニズムの解明」
発生-発達期ビスフェノールA暴露による遅発影響としての
遺伝子発現プロファイル

研究分担者 北嶋 聡

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・室長

【研究要旨】

本分担研究では、本研究班全体の目的に則り、特に胎児や子どもへの化学物質暴露による遅発性の情動認知行動異常を今後の行政施策へ反映させる必要性を考慮し、標準プロトコールの確立、及び客観的評価指標の提案を目指す中、網羅的遺伝子発現変動解析によって、「情動認知行動異常に至る分子メカニズム」を明らかにする事を目的とする。本研究班では、情動認知行動異常の客観的評価指標の為の基準点として、特徴的な異常を示す遺伝子改変マウス等が位置付けられ、この中でも、既に情動認知行動異常等を同定済みである複数のエストロゲン受容体（ER）関連遺伝子改変マウスに着目している。そこで今年度（平成23年度）は、この目的遂行の為に、被験物質としてER結合性化学物質として理解され、合成樹脂からの溶出が報告されているビスフェノールA（BPA）を選択し、周産期暴露（妊娠期から離乳期までの妊娠マウスへの飲水投与）（BPA: 0、0.06、1及び15ppm）後の成熟期マウスの海馬サンプルを用いてPercellome法による網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。その結果、69プローブセット（ps）（69遺伝子）の発現変動が認められ、この中に用量依存的な発現減少を示し、自閉症患者での変異が報告され、また遺伝子欠失マウスにおいて自閉症と似た行動異常を示すCntnap2遺伝子を見出す事が出来た。この事は、BPAの周産期暴露により自閉症が誘発される可能性を示唆しており、加えてこれまでBPA暴露とCntnap2遺伝子の発現変動の関連は示唆されていないため、新規性の高い発見と考えられる。発現減少が認められた39遺伝子（含、Cntnap2遺伝子）について、*In silico*でのプ

ロモーター解析を検討したところ、39遺伝子全ての転写開始点上流に共通して転写因子KLFの結合配列が見いだされ事から、これらの遺伝子が同一のネットワークを利用している事が示唆され、この発現制御にKLFファミリーに属する遺伝子が関与する可能性が示唆された。今後、特にこのCntnap2分子が関係するシグナルネットワークに着目した検討により、BPA暴露によるERを介した遅発性神経毒性の誘発分子機序に迫れるものとする。

A. 研究目的

本分担研究では、本研究班全体の目的に則り、特に胎児や子どもへの化学物質暴露による遅発性の情動認知行動異常を今後の行政施策へ反映させる必要性を考慮し、標準プロトコルの確立、及び客観的評価指標の提案を目指す中、網羅的遺伝子発現変動解析によって、「情動認知行動異常に至る分子メカニズム」を明らかにする事を目的とする。

本研究班では、情動認知行動異常の客観的評価指標の為に基準点として、特徴的な異常を示す遺伝子改変マウス等が位置付けられ、この中でも、既に情動認知行動異常等を同定済みである複数のエストロゲン受容体 (ER) 関連遺伝子改変マウスに着目している。そこで今年度 (平成23年度) は、この目的遂行の為に、被験物質としてビスフェノール A (BPA) (Bisphenol A; 分子量: 228.29、CAS No.: 80-05-7、純度>98.0%、関東化学) を選択した。BPAは、ポリカーボネート製

のプラスチックを製造する際のモノマーやエポキシ樹脂の原料として、あるいは抗酸化剤、あるいは重合阻止剤としてポリ塩化ビニルの可塑剤に添加、利用されており、これらの合成樹脂からの溶出が報告されている。またエストロゲン受容体と反応しエストロゲン様作用を有するため、内分泌攪乱化学物質として、特に低用量における影響について懸念されている。なおBPAの文献上の半数致死量 (マウス、経口) は1,600~5,200 mg/kgである。図1にBPAの構造式を記載する。

本分担研究では、BPA (0、0.06、1及び15ppm) を周産期暴露 (妊娠期から離乳期 (4週齢時) までの妊娠マウスへの飲水投与 [水道水、含0.01%エタノール]) の成熟期マウス (15週齢) の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。

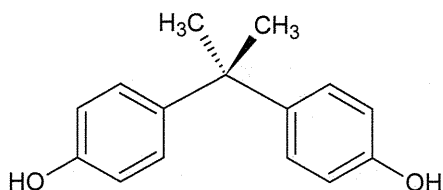


図1 ビスフェノールAの構造式

B. 研究方法

妊娠マウスを含め C57BL/6NCrSlc マウス(日本エスエルシー)を実験に用いた。離乳時に雄のみをランダムに選別し、1ケージに4匹ずつ群飼いとしました。ビスフェノールAの投与経路は飲水投与とし、遮光プラスチック製給水ビンを使用した。給水ビンは週2回交換した。BPA投与液の作製にあたっては、まずBPAのエタノール溶解液を作製し、これを水道水中にエタノールの最終濃度が0.01%となるように添加した。BPAの用量設定は、BPAの耐容一日摂取量(TDI)である50 ug/kg/日を鑑み設定した。

遺伝子発現変動解析に際しては、周産期暴露(妊娠期から離乳期までの妊娠マウスへの飲水投与)(BPA: 0、0.06、1及び15ppm)後、15週齢の成熟期マウスの海馬(10時)をサンプリングし、Percellome法(遺伝子発現値の絶対化手法)(Kanno J et al. BMC Genomics 7:64, 2006)によ

る網羅的遺伝子発現解析をマイクロアレイ[Affymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0]を用いて検討した。解析に際し、我々が独自に開発した「MF analyzer」を用いて網羅的に解析した。また有意差の検定は、Studentのt検定によりおこない、P値が0.05未満の場合を有意と判定した。実験データは、平均値±標準偏差(SD)にて示した。

(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、下記、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。「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. 研究結果及び考察

C-1: 海馬における網羅的遺伝子発現変動解析

BPAの幼若期投与による情動認知行動異常に至る分子メカニズムを明らかにする目的で、暴露後の成熟期マウスの海馬サンプルについて、Percellome法による網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。したがって、暴露直後ではなく、暴露から時間が経過した定常状態での解析ということとなる。

まず各投与群について溶媒対照群と比較し、発現が有意に変動(増加及び減少)する遺伝子数を検討したところ以下のと

おりとなった。この際、発現コピー数並びに発現変動の比に制限を設けなかった。

- 0.06ppm 投与群 : 2,454 ps
- 1 ppm 投与群 : 3,686 ps
- 15 ppm 投与群 : 4,394 ps
- 総計 : 10,534 ps (重複を含む)
- : 8,102 ps (重複を含まない)

次いで、各投与群で有意に変動した遺伝子の集合関係を検討したところ、下記図2のベン図のとおりとなった。例えば、全ての投与群に共通して有意に発現変動を示した遺伝子数は371 ps となった。

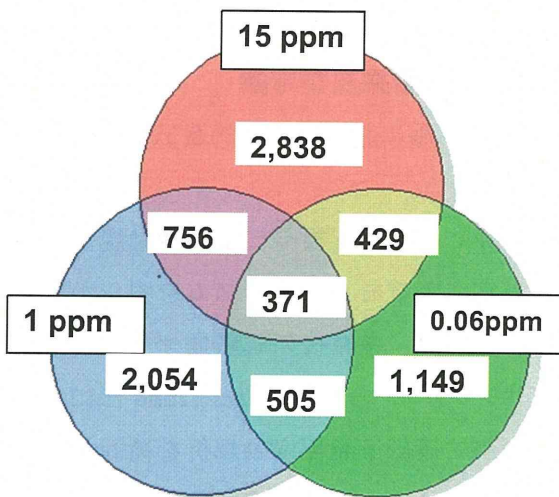


図2 各投与群について、溶媒対照群と比較し有意に発現変動を示した遺伝子数
ベン図で表記した。

さらに、この各投与群のいずれかにおいて有意に発現変動を示した8,102 psについて、発現変動幅及び標準偏差の観点から目視により、生物学的な変動と考えられる遺伝子を選択した結果、それぞれ図3のようになった。したがって溶媒対照群と比較し、投与群にて発現変動を示した遺伝子数は計69 ps (69 遺伝子)であった。

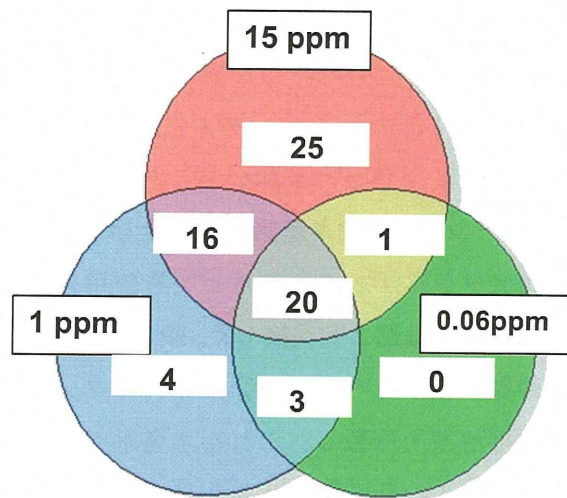


図3 各投与群について、溶媒対照群と比較し、目視により生物学的な変動と考えられた発現変動を示した遺伝子数
ベン図で表記した。

この69遺伝子について特定のシグナルネットワークは見いだされなかった。そこでこの中から、神経系と関連する遺伝子を探る為に、69 遺伝子について文献検索(PubMed 使用)をおこなったところ、1) 記憶と関係する Camkk1 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 1, alpha)の発現減少(高・中・低用量)、2) 遺伝子欠失マウスにてβアミロイド蓄積が認められる Ece2 (endothelin converting enzyme 2)の発現減少(高用量)、3)神経幹細胞に発現する Msi2 (Musashi homolog 2 (Drosophila))の発現増加(高用量)及び4) Hes5(hairy and enhancer of split 5 (Drosophila))の発現減少(高用量)、5)神経伝達における初期応答遺伝子(immediate early genes, IEGs)である Arc(activity regulated cytoskeletal-associated protein)の発現増加(高用量)及び6) Gadd45b(growth arrest and DNA -damage-inducible 45 beta)の発現増加(高用量)、7)神経細胞での物質輸送に関係し、微小管をレールとするモーター分子である Kif5c(kinesin family member 5C)の発現増加(高用量)及び、酸化ストレスに関連する 8) Txnrd1(thioredoxin reductase 1)の発現

減少(高・中・低用量)及び9)Txnrd2(thioredoxin reductase 2)の発現減少(高・中・低用量)が認められた。

加えて興味深い事に、10) 自閉症患者での変異が報告され(Alarcón M ら、Am J Hum Genet 82: 150-159, 2008)、また遺伝子欠失マウスが自閉症と似た行動異常を示す(Peñagarikano O ら、Cell 147: 235-246, 2011) Cntnap2 (contactin associated protein-like 2) 遺伝子の発現減少(高・中・低用量)が認められた。いずれもこれまで BPA・暴露との関連を示唆する報告は認められず発見と考えられる。この中で Camkk1、Ece2 及び Cntnap2 遺伝子の発現変動について例として図 4 に示す。

以下図は、下記のように、各遺伝子につき濃度依存性、遺伝子発現量及び時点(仮想1時点を加えたもの)についての3次元グラフとして示した。具体的には、縦軸(Z軸)に絶対値化した(細胞1個あたりのコピー数)mRNAの発現量を取り、X、Y軸にはそれぞれ、投与用量と投与後経過時間(+仮想1時点)を取り、各条件のn=4の平均値曲面で表示する。加えてこの平均曲面の上下に標準偏差(SD)平面(薄い色)を示す。

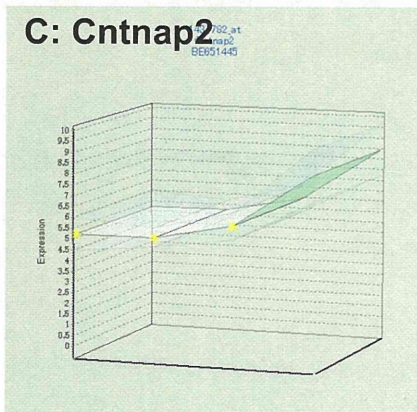
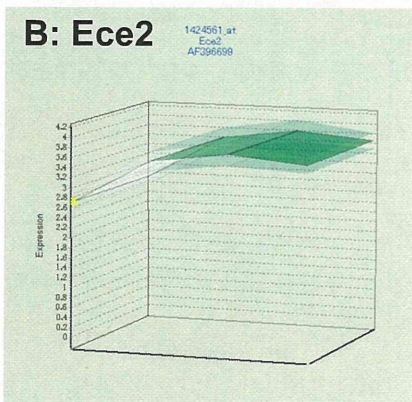
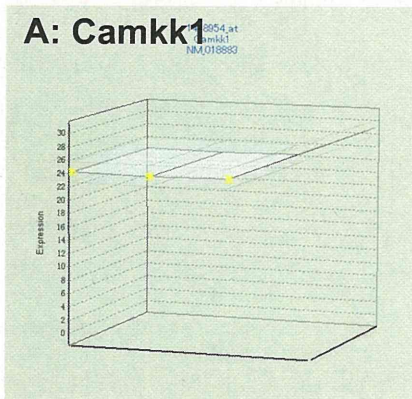
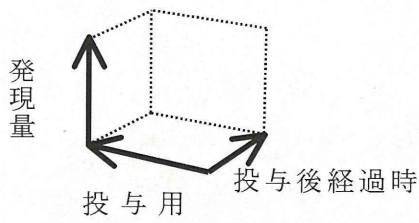


図4 発現変動が認められた遺伝子内の、Camkk1 (A)、Ece2 (B)及び Cntnap2 (C) 遺伝子の発現変動

溶媒群と投与群との有意差の検定を Student の t 検定によりおこない P 値が 0.05 未満の場合を有意と判定し、図中に★を付した。

Cntnap2 遺伝子 (別名 Nrnx4 遺伝子) は、神経系での細胞接着に関連するニューレキシン (neurexin) のファミリーに属する膜貫通蛋白質である。有髄神経でのランビエの絞輪の周辺部 (juxtaparanode) においてカリウムチャネル (Kv1 チャネル) を密集・局在化させる機能が知られている。成熟期では大脳皮質、海馬、小脳、線条体、嗅覚路など多くの脳の部位で発現が認められる。しかし、髄鞘化 (ミエリン化) する以前の胎生期にもこの遺伝子は発現しており (胎生 14 日で蛋白として検出)、また autism spectrum disorder (ASD) (自閉症障害) との関連を示唆する報告が増えている事を考慮すると、神経初期発生において別の機能を有しているものと考えられる。

ASD との関連を示唆する報告として、この遺伝子のアミノ酸のコドンを終止コドンにする変異であるナンセンス突然変異 (Nonsense mutation) があり劣性形質として cortical dysplasia — focal epilepsy (CFDE) syndrome (皮質異形成—部分てんかん症候群) を引き起すという報告がある (Strauss ら、2006)。

この *Cntnap2* 遺伝子欠失マウスでは、体重、増殖曲線は野生型と同様であったが (Penagarikan ら、Cell. 147: 235-246, 2011)、*Cntnap2* 遺伝子欠失マウスでは、CFDE の主な症状である自発性のてんかん発作が、6 ヶ月齢以上で認められている。

加えてこの欠失マウスでは、肉眼所見は認められないが、海馬での parvalbumin 陽性介在神経 (=GABA 駆動性介在ニューロンに) の減少が認められ、他方 GFAP のシグナル強度が増加している事から星状膠細胞症と考えられ、また生後 14 日齢から成熟期にわたり、脳梁に異所性に神経細胞が認められている (NeuN 染色)。また大脳皮質での神経細胞移動の異常が欠失マウスで認められている。ASD のクライテリアは分子生物学的・組織学的ではなく、行動学的指標からであったので、この論文では行動試験を検討しており、その結果、正常な不安関連行動、空間記憶、感覚・運動統合を示すが、T Maze Spontaneous Alternation テスト及びグルーミング時間の観察から、固執性

(Perseveration) が増加していること、また juvenile play test、Three chambers 社会性テスト及び巣造り行動による検討から、社会的相互作用 (social interaction) が欠失マウスにて低下することを報告している。したがってこの欠失マウスでは、自閉症と似た行動異常を示すと報告している。

本実験結果では、低用量の BPA 周産期暴露後、成熟期マウスの海馬において、つまり暴露期間中ではなく、暴露後時間を経た海馬において、欠失マウスが自閉症と似た行動異常を示す *Cntnap2* 遺伝子の発現の用量依存的な減少が認められ、この事は低用量の BPA の周産期暴露により自閉症が誘発される可能性を示唆しており、加えてこれまで BPA 暴露と *Cntnap2* 遺伝子の発現変動の関連は示唆されていないため、新規性の高い発見と考えられる。

C-2 : BPA 周産期暴露後の成熟期マウスの海馬において発現変動を示した遺伝子リストについての、*in silico*でのプロモーター解析 :

海馬において発現変動が認められた *Cntnap2* 遺伝子を含む 69 遺伝子が、同じシグナルネットワークを共有しているか否かを検討する為に、各遺伝子の転写開始点上流における共通する結合配列の有無を、*in silico*でのプロモーター解析に

より検討した（市販のソフト：Genomatixを使用）。

その結果、69 遺伝子中遺伝子名が明らかかな 49 遺伝子中 48 遺伝子に共通して、転写因子 KLF の結合配列が認められた。次に、上述した Cntnap2 遺伝子に着目し、Cntnap2 遺伝子と同様に、発現減少が認められた 39 遺伝子について、*In silico* でのプロモーター解析を検討したところ、39 遺伝子全ての転写開始点上流に共通して転写因子 KLF の結合配列が見いだされた。したがって、BPA の周産期投与後、成熟期の海馬において、発現減少が認められた Cntnap2 遺伝子を含む 39 個の遺伝子には、共通する KLF 結合配列が見いだされた事から、これらの遺伝子が同一のネットワークを利用している事が示唆され、この発現制御に KLF ファミリーに属する遺伝子が関与する可能性が示唆された。

この KLF 結合配列に結合する遺伝子は、Klf1、Klf2、Klf3、Klf4、Klf6、Klf7、Klf8、Klf9、Klf12、Klf13 及び Klf15 であることが知られている。そこでこれらの KLF ファミリーの遺伝子と情動認知行動異常について文献検索を実施したところ、Klf9 が幼若期の海馬体の歯状回の発達及び成熟期の海馬での神経新生に関与する事を報告する論文が見いだされた (Scobie KNら、J Neurosci 29: 9875-9887, 2009)。この Klf9 欠失マウスでは、不安関連行動の増加及び空間記憶の障害が認

められている。したがって、これらの Cntnap2 遺伝子を含む 39 個の遺伝子の発現制御に、Klf ファミリーの内、Klf9 遺伝子が関与する可能性が考えられた。

なお、Cntnap2 遺伝子の転写開始点上流には ER 結合配列は見いだされなかったことから、BPA は ER を介して直接 Cntnap2 遺伝子の発現制御をする可能性は低い事が明らかとなった。

D. 結論

本分担研究では、本研究班全体の目的に則り、特に胎児や子どもへの化学物質暴露による遅発性の情動認知行動異常を今後の行政施策へ反映させる必要性を考慮し、標準プロトコールの確立、及び客観的評価指標の提案を目指す中、網羅的遺伝子発現変動解析によって、「情動認知行動異常に至る分子メカニズム」を明らかにする事を目的とする。本研究班では、情動認知行動異常の客観的評価指標の為の基準点として、特徴的な異常を示す遺伝子改変マウス等が位置付けられ、この中でも、既に情動認知行動異常等を同定済みである複数のエストロゲン受容体 (ER) 関連遺伝子改変マウスに着目している。そこで今年度 (平成 23 年度) は、この目的遂行の為に、被験物質として ER 結合性化学物質として理解され、合成樹脂からの溶出が報告されているビスフェノール A (BPA) を選択し、周産期暴露 (妊

娠期から離乳期までの妊娠マウスへの飲水投与) (BPA: 0、0.06、1 及び 15ppm) 後の成熟期マウスの海馬サンプルを用いて Percellome 法による網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。その結果、69 プロンプセット(ps) (69 遺伝子) の発現変動が認められ、この中に用量依存的な発現減少を示し、自閉症患者での変異が報告され、また遺伝子欠失マウスにおいて自閉症と似た行動異常を示す Cntnap2 遺伝子を見出す事が出来た。この事は、BPA の周産期暴露により自閉症が誘発される可能性を示唆しており、加えてこれまで BPA 暴露と Cntnap2 遺伝子の発現変動の関連は示唆されていないため、新規性の高い発見と考えられる。

In silico でのプロモーター解析により、この 69 遺伝子のうち、Cntnap2 遺伝子を含む、発現減少が認められた 39 遺伝子について検討したところ、39 遺伝子全ての転写開始点上流に共通して転写因子 KLF の結合配列が見いだされ事から、これらの遺伝子が同一のネットワークを利用している事が示唆され、この発現制御に KLF ファミリーに属する遺伝子が関与する可能性が示唆された。文献検索により、当該遺伝子の欠失マウスでは、不安関連行動の増加及び空間記憶の障害が認められる Klf9 が見いだされた事から、これらの Cntnap2 遺伝子を含む 39 個の遺伝子の発現制御に、Klf ファミリーの内、Klf9

遺伝子が関与する可能性が示唆された。なお、Cntnap2 遺伝子の転写開始点上流には ER 結合配列は見いだされなかったことから、BPA は ER を介して直接 Cntnap2 遺伝子の発現制御をする可能性は低い事が明らかとなった。

今後、特にこの Cntnap2 分子が関係するシグナルネットワークに着目した検討により、BPA 暴露による ER を介した遅発性神経毒性の誘発分子機序に迫れるものと考えられ、遅発性の情動・認知行動毒性の分子基盤が明らかになることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1-1) 書籍

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, N ori-yuki Nakatsu, Y ukio Kodama, Kiyoshi Sekita, Atsuya Takagi and Satoshi Kitajima

Chapter11 Application of Percellome Toxicogenomics to Food Safety Hormone-Disruptive Chemical

Contaminants in Food, 2011, 184-198.
Editor(s): Ingemar Pongratz, Linda Bergander, Royal Society of Chemistry.
ISBN: 978 -1-84973-297-0,

DOI:10.1039/9781849732970-00184

1-2) 学術雑誌

Katsuhide Igarashi, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Kentaro Tanemura, Yuhji Taquahashi, Noriko Moriyama, Eriko Ikeno, Nae Matsuda, Yumiko Saga, Bruce Blumberg, and Jun Kanno
Development of Humanized Steroid and Xenobiotic Receptor Mouse by homologous knock -in of the human Steroid and Xenobiotic Receptor Ligand Binding Domain sequence. J Toxicol Sci (in press, 2012)

2. 学会発表

北嶋 聡, 小川幸男, 長野嘉介, 相崎健一, 五十嵐勝秀, 高橋祐次, 安彦行人, 山本雅也, 菅野 純

Percellome 法によるシックハウス症候群レベルの極低濃度暴露下での吸入トキシコゲノミクス [第38回日本トキシコロジー学会学術年会]2011年7月

種村健太郎, 五十嵐 勝秀, 松上稔子, 相崎 健一, 北嶋 聡, 菅野 純

ヒト型リガンド結合ドメインノックイン PXR マウスの遺伝子発現応答特性 [第29回内分泌代謝学サマーセミナー] 2011年7月

種村 健太郎, 五十嵐 勝秀, 相崎 健一, 北嶋 聡, 菅野 純

中枢神経系の発生-発達期における神経活動かく乱による遅発性中枢影響解析-幼若期雄マウスへのアセフェートによる成熟後の脳高次機能障害について-[第38回日本トキシコロジー学会学術年会]2011年7月

五十嵐 勝秀, 北嶋 聡, 相崎 健一, 菅野 純

ヒト型 PXR 生理的発現マウス系の全身臓器トランスクリプトーム解析[第38回日本トキシコロジー学会学術年会]2011年7月

相崎 健一, 五十嵐 勝秀, 種村 健太郎, 安彦行人, 高橋祐次, 高木篤也, 北嶋 聡, 菅野 純

Percellome プロジェクト・オンライン解析システム[第38回日本トキシコロジー学会学術年会]2011年7月

菅野 純, 相崎 健一, 北嶋 聡

パーセローム (Percellome) 法を用いた定量的トランスクリプトミクスによる遺伝子発現ネットワーク描出による毒性解析の試み [第34回日本高血圧学会総会]2011年10月