

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K20049

研究課題名（和文）レチノイン酸シグナルに注目した内分泌かく乱現象の解析

研究課題名（英文）Interference of retinoic acid signaling on endocrine disruption

研究代表者

高田 達之（Takada, Tatsuyuki）

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：90206756

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：多数の研究成果にも関わらず内分泌かく乱現象と化学物質との関連性に関してはいまだに統一した説明がなされていない。研究代表者がこれまでに得た実験結果をもとに、内分泌かく乱現象にはレチノイン酸(RA)シグナルが関連しているとの作業仮説を立て、マウスES細胞、ヒトiPS細胞、ゼブラフィッシュ胚を用いてその可能性を検証した。その結果、全ての実験系において、RA存在下でビスフェノールA(BPA)などの化学物質を添加するとRA応答遺伝子の発現を変動させることが明らかとなった。本研究により化学物質によるRAシグナルのかく乱が生体への異常をもたらすことが定量的に示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内分泌かく乱現象が生じる原因とそのメカニズムは長年の研究にも関わらず統合的に説明されていなかった。一方で、プラスチック製品や化学物質の増加が近年急増する多様な疾病の原因とされてきた。しかし再現性の高い統一された実験系や実験的根拠はこれまでになかった。本研究ではヒトiPS細胞とゼブラフィッシュ胚を用いて化学物質が生物の基本的な機能に重要な働きを持つレチノイン酸シグナルに影響することを明らかにした。すなわち内分泌かく乱現象にレチノイン酸シグナルが関与することを実験的に示した。さらにヒトiPS細胞が化学物質が生体に与える影響を推定する良いモデルとなりうることを示した。

研究成果の概要（英文）：The mechanisms of endocrine disruption are still not comprehensively explained despite many experimental studies over the decades. Based on the hypothesis that retinoic acid (RA) signaling plays an important role in endocrine disruption, I performed experiments using mouse ES cells, human iPS cells, and zebrafish embryos as model systems. Simultaneous addition of RA and Bisphenol A (BPA) enhanced RA signaling in all experimental models. Especially in zebrafish, the simultaneous addition of RA and BPA increased the number of abnormal embryos, neurons, and craniofacial cartilage compared to that of RA alone. This study quantitatively demonstrated that chemicals affect RA signaling and that RA signaling is involved in the mechanism of endocrine disruption.

研究分野：環境科学

キーワード：内分泌かく乱 レチノイン酸シグナル BPA NP iPS ゼブラフィッシュ

## 1. 研究開始当初の背景

1990年代から化学物質の性ホルモン作用が指摘され、ヒトを含む動物への影響に関して精力的な研究が行われてきた。しかしこれまでにプラスチック製品等に大量に使用されてきた Bisphenol A (BPA) や Nonylphenol (NP) などがヒトを含む哺乳動物に与える影響に関しては、未だに明確な結論が得られていない。一方で、海洋中の大量のマイクロプラスチック汚染およびそれによる化学物質の濃縮効果も報告され、近年のヒトや野生動物における生殖・内分泌関連の障害、疾病、癌の増加、さらに自閉症等の神経、行動に関連する症例の急増の原因として、化学物質が疑われている状況である。

これまで化学物質影響はエストロゲン等の性ホルモン作用に注目して研究され、現象論として実験的証拠は大量に蓄積されてきたが、そのメカニズムはもとより多様で広範な影響自体も統合的に説明されていない。特にホルモン受容体との相互作用から疾病に至るメカニズムはほとんど理解されていない。すなわち広範な内分泌かく乱現象を裏付ける明確な科学的根拠が提示されないまま化学物質がその原因とされている。

その理由の一つとして、従来考えられてきた化学物質のホルモン作用という作業仮設が必ずしも適切ではない可能性が考えられた。細胞分化には、様々なシグナルが関与している。化学物質の影響は、分化シグナルへの干渉を検出することにより鋭敏に検出できると考え、マウス ES 細胞を化学物質の存在下で分化させ、遺伝子発現変化を指標として影響解析を行ってきた。その過程でレチノイン酸 (RA) を用いて分化させる時、BPA, NP 等の化学物質が存在すると、RA シグナルが促進され、使用濃度以上の効果、遺伝子発現を示すことを見いだした。実際の環境中には BPA や NP のみならず多様な化学物質が混在しており、レチノイド活性の存在も報告されている。すなわち RA と化学物質の共存は特別な状況ではない。皮膚再生を促進する RA を含むクリーム、化粧品などは RA と化学物質が共存する典型例でもあり、生活の一部となっている。

RA は様々な動物の形態形成、神経分化、生殖細胞分化、免疫機能、恒常性維持等の多くの基本的な生命現象に重要な働きを担っているため、RA シグナルがかく乱されると形態形成から生理機能のみならず知能、行動まで広範な影響が生じる可能性が推測される。そこで化学物質が多様な影響をもたらす理由の一つとして、生殖、神経、免疫などを司る、より上流のシグナルに影響するためではないかと考えた。すなわち化学物質は従来考えられてきたように直接、性ホルモン受容体に作用するのみならず、それらを制御する上流シグナルに影響するというものである。本研究では上流シグナルとして動物の発生に重要な機能を持つ RA シグナルに焦点を当て、内分泌かく乱現象は化学物質による RA シグナルのかく乱により生じるという作業仮説に基づき、微量の RA 存在下において化学物質が RA シグナルに与える影響に注目した。

## 2. 研究の目的

近年、不妊症が増加し、年間約 45 万件の体外受精が行われ、13~14 人に 1 人が体外受精で生まれている (日本産婦人科学会)。WHO と United Nations Environment Programme (UNEP) による報告書 "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012" では、不妊、生殖器系の癌 (乳癌、前立腺癌) の増加のみならずヒトおよび野生動物を含めた地球上の生物において生殖・内分泌関連の異常や疾患の増加が報告されている。また、自閉症、学習障害も急増し、妊娠初期胎児への化学物質の暴露による知能、行動、免疫、肥満への影響も指摘され、身の回りに氾濫する化学物質の関与を疑わざるを得ない状況となっている。しかしながらその人体への影響は、未だに明確にされておらず、工業的に生産される化学物質は、世界では約 10 万種、国内でも約 5 万種といわれ、その生産量、種類は年々増加している。

本研究の目的は、状況的に強く疑われながらもその関連性が示されていない化学物質影響に関し、科学的根拠を基に明確な結論を示すことである。そのため、従来の作業仮説とは異なり、RA シグナルに注目して遺伝子発現、特にその発現量と発現部位の両面からこれら化合物の影響を解析した。

## 3. 研究の方法

### 1) マウス ES 細胞、ヒト iPS 細胞 *in vitro* 分化に対する化学物質の影響解析

マウス ES 細胞では BPA の存在下で RA 応答遺伝子の発現が上昇するという結果を得ているため、トランスクリプトーム解析により、RA と BPA が共存する際に特異的に発現変動する遺伝子群を、Gene Set Enrichment 解析により抽出し、その影響を GO 解析により明らかにした。

次に、このような現象がヒト iPS 細胞でも起こりうるかを検証した。ヒト iPS 細胞を RA と BPA を共存させて RA 応答遺伝子 (HOX 遺伝子群、RA 代謝酵素) の発現変化を調べ、ヒト iPS 細胞でも BPA などの化学物質が RA シグナルに影響するか否かを明らかにし、トランスクリプトーム解析により特徴的な変動遺伝子の抽出を行った。

### 2) ゼブラフィッシュ胚を用いた化学物質の影響解析

1) の *in vitro* 実験で得られた結果が実際の個体においても生じるかをゼブラフィッシュ胚

を用いて検証した。ゼブラフィッシュ受精卵を採取し、RA と化学物質(BPA, NP)の存在下で発生させ、胚の形態への影響、遺伝子発現をホールマウント *in situ*ハイブリダイゼーションにより解析し RA シグナルへの影響を明らかにした。解析遺伝子は 1) の結果から得られた変動遺伝子を主に対象とし、それらの遺伝子発現部位、パターンを調べた。さらにトランスクリプトーム解析に加え、実際の個体への影響解析として神経分化、頭蓋軟骨形成に与える影響を調べた。

#### 4. 研究成果

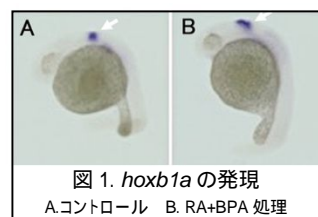
##### 1) マウス ES 細胞、ヒト iPS 細胞の *in vitro* 分化に対する化学物質の影響解析

マウス ES 細胞に RA と BPA を共に加えたときに RA 応答遺伝子である *Strat8* の発現が相乗的に増加する。そこで *Strat8* の発現上昇と共に生じている現象を明らかにするため、*Strat8* プロモーターの制御下で蛍光タンパク質 Venus を発現するレポーター遺伝子を構築し、マウス ES 細胞に導入した。この細胞 *Strat8*-Venus ES 細胞を NP の存在下で分化させ、Venus 発現細胞、非発現細胞それぞれをセルソータにより集め、その遺伝子発現を比較したところ Venus 発現細胞において *Oct4*, *Nanog* などの未分化マーカー、*Vasa*, *Dazl* などの生殖細胞マーカー、*Strat8*, *Sycp3* などの減数分裂マーカーの発現が高いことが明らかとなった。そこでマイクロアレイ解析を行い、化学物質添加時において有意に発現変動する遺伝子群と、公開データベースに存在する *in vitro* 生殖細胞分化および継時的な *in vivo* 生殖細胞分化時の発現変動とを比較し、クラスタリングを行った。遺伝子発現特性を Gene ontology (GO) により特徴付ける Gene Set Enrichment 解析の結果、生殖、生殖細胞分化、減数 分裂に関連する GO がクラスターを形成したことから、BPA, NP は生殖に関連する機能に影響していることが明らかとなった。

次にヒト iPS 細胞における RA シグナル促進効果を調べた。まず、RA と共に異なる濃度の BPA 添加すると濃度依存的な RA 応答遺伝子の発現変化が認められた。また BPA 濃度を一定にして RA 濃度を変化させてもその濃度依存的な変化が認められた。この時、RA シグナルにより促進される遺伝子は発現が増加し、抑制される遺伝子はその発現が低下した。レチノイン酸レセプター (RAR) のインバースアゴニストを添加するとその促進効果は消失したことから BPA が RA と共存したときに RAR を介して RA シグナルを促進するということが明らかとなった。トランスクリプトーム解析からも BPA の添加により、RA シグナルの促進が裏付けられた。また、エストロゲンレセプター (ER) アンタゴニストを添加しても RA シグナル促進効果は変化しなかったことから従来提唱されてきた ER はこの過程に関与していないことが明らかとなった。

##### 2) ゼブラフィッシュ胚を用いた化学物質の影響解析

BPA による RA シグナル促進効果は HOX 遺伝子に関しても認められたため、その個体における効果を確認する実験系としてゼブラフィッシュ胚が適していると考えられた。そこでホールマウント *in situ*ハイブリダイゼーション (WISH) 法を用いてそれらの発現解析を行った。すなわちゼブラフィッシュ受精卵に RA および BPA を添加し発生させ、受精後 24 時間における発現を特に発現部位、領域の変化に注目して解析した。その結果、RA により誘導されることが知られている 3' *hox* 遺伝子群の発現領域が RA 単独添加群より前方にシフトすることが示された (図 1)。その発現位置を計測すると、RA 濃度依存的な前方シフトが認められ、BPA が共存すると RA シグナルを促進することが明らかとなった。すなわち、マウス ES 細胞、ヒト iPS 細胞で観察された遺伝子発現量からみた BPA の RA シグナル促進効果がゼブラフィッシュ胚では発現部位の変化という指標で確認され、BPA が RA シグナルを促進し、脳領域の後方化をもたらすことが示された。そこで次に実際の個体への影響を明らかにするため、神経形成と頭蓋軟骨形成を調べた。神経形成の指標として、菱脳 r4 にできるマウスナー細胞を免疫染色により検出し、その異常を調べたところ RA 濃度依存的に異常胚数は増加し、BPA は RA 単独添加よりさらに異常胚数を増加させ、より高濃度の RA で観察される異常数に近づけた。さらにアリザリンレッド染色を用いて頭蓋軟骨を染色し、その異常および頭部軟骨 (*trabecula*) の長さ、角度 (*Meckel's-palatoquadrate*) を計測した。異常胚数、軟骨長、角度はそれぞれ RA 濃度依存的に増加、短縮、拡大し、BPA は、より高濃度の RA で観察される状態をもたらした。さらにこれらの異常は RAR インバースアゴニストによって消失した。この結果はトランスクリプトーム解析からもからも支持された。



加えて本研究では独自に開発した琵琶湖固有魚種ホンモロコ (*Gnathopogon caerulescens*) の完全 *in vitro* 精子分化系を用いて、低濃度の NP (1 nM) が精原細胞の減数分裂に影響し、精子数を減少させるということを明らかにした。そのメカニズムとして NP が第 2 次減数分裂の抑制または精子細胞のアポトーシスが関与することが示された。

以上、本研究は化学物質が RA シグナルのかく乱を介して広範な生体異常をもたらすというメカニズムを細胞および個体レベルで定量的に示したものである。さらに、ヒト iPS 細胞を用いた *in vitro* 分化実験系が個体における発生、器官、組織形成異常を推定するための良い実験系であり、動物を用いた化学物質影響解析の代替法かつスタンダードとして利用できることを示したものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishie T., Ohta Y., Shirai E., Higaki S., Shimozawa N., Narita K., Kawaguchi K., Tanaka H., Mori C., Tanaka T., Hirabayashi M., Suemori H., Kurisaki A., Tooyama I., Asano S., Takeda S., Takada T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of TEKTIN1-expressing multiciliated cells during spontaneous differentiation of non-human primate embryonic stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.13031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishie T., Komaru. A., Shiroguchi S., Yamaizumi T., Ono Y., Motomochi A., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Higaki S., Takada T.	4. 巻 89
2. 論文標題 Nonylphenol reduced the number of haploids in in vitro spermatogenesis of the endangered cyprinid <i>Gnathopogon caeruleus</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxicology in Vitro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tiv.2023.105565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takei, Y., Amagase, Y., Iida, K., Sagawa, T., Goto, A., Kambayashi, R., Izumi-N, H., Matsumoto, A., Kawai, S., Sugiyama, A., Takada T., Hirasawa A.	4. 巻 44
2. 論文標題 Alteration in peritoneal cells with the chemokine CX3CL1 reverses age-associated impairment of recognition memory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 GeroScience	6. 最初と最後の頁 2305-2318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/S11357-022-00579-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okamoto, Y., Iwai-Shimada, M., Nakai K., Tatsuma, N., Mori, Y, Aoki, A, Kojima, N., Takada, T., Satoh, H., and Jinno, H.,	4. 巻 10
2. 論文標題 Global DNA Methylation in Cord Blood as a Biomarker for Prenatal Lead and Antimony Exposures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxics10040157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higaki S.*, Nishie T., Todo T., Teshima R., Kusumi K., Mitsumori R., Tooyama I., Fujioka Y., Kawasaki T., Sakai N., Takada T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Germ cell-specific expression of Venus by Tol2-mediated transgenesis in endangered endemic cyprinid Honmoroko ( <i>Gnathopogon caerulescens</i> )	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Fish Biol	6. 最初と最後の頁 1341-1347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jfb.14840	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka T., Ono Y., Hikiyama N., Yoshida A., Yamada H., Higaki S., Nishie T., Tooyama I., Iida K., Hirasawa A., Takada T.	4. 巻 88
2. 論文標題 Transcriptome analysis revealed bisphenol A and nonylphenol affect reproduction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod. Toxicol.	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reprotox.2019.06.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higaki S., Kuwata N., Tanaka K., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Takada T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Successful vitrification of whole juvenile testis in the critically endangered cyprinid honmoroko ( <i>Gnathopogon caerulescens</i> )	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Zygote	6. 最初と最後の頁 652-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0967199417000430	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higaki S., Todo T., Teshima R., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Takada T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Cryopreservation of male and female gonial cells by vitrification in the critically endangered cyprinid honmoroko <i>Gnathopogon caerulescens</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fish Physiol. Biochem	6. 最初と最後の頁 503-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10695-017-0449-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Nishie T., Komaru A., Shiroguchi S., Yamaizumi T., Ono Y., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Higaki S., Takada T.
2. 発表標題 Effects of the nonylphenol on 'in vitro' spermatogenesis of the critically endangered cyprinid <i>Gnathopogon caeruleus</i>
3. 学会等名 30th CECE & 9th ISFE Joint Conference of the European Society for Comparative Endocrinology and of the International Society for Fish Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西江友美、吉村一輝、中本茉那、寺口夏樹、大森駿一、日比正彦、平澤明、高田達之
2. 発表標題 ビスフェノールAがゼブラフィッシュの脳形成に与える影響
3. 学会等名 環境化学物質3学会合同大会、第25回環境ホルモン学会2022 6月15日 富山国際会議場
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西江友美、吉村一輝、中本茉那、寺口夏樹、大森駿一、日比正彦、平澤明、高田達之、西江友美、寺口夏樹、大森駿一、日比正彦、平澤明、高田達之
2. 発表標題 環境化学物質がゼブラフィッシュの形態形成に及ぼす影響
3. 学会等名 93回日本動物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西江友美、寺口夏樹、大森駿一、日比正彦、平澤明、高田達之
2. 発表標題 ゼブラフィッシュの発生における化学物質の複合影響
3. 学会等名 第8回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西江友美、中本茉那、寺口夏樹、田中大雅、大森駿一、楠見憲一郎、日比正彦、平澤明、高田達之
2. 発表標題 環境化学物質がゼブラフィッシュ発生時のレチノイン酸シグナルに与える影響
3. 学会等名 第92回日本動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西江友美、吉村一輝、中本茉那、楠見憲一郎、加藤杏佳、舩友美緒、日比正彦、平澤明、高田達之
2. 発表標題 ビスフェノールAがゼブラフィッシュ発生時のレチノイン酸シグナルに及ぼす影響
3. 学会等名 第91回日本動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 楠見憲一郎、佐川知優、藤本奈緒子、金森光紀、酒井優大、河崎敏広、酒井則良、西江友美、高田達之
2. 発表標題 琵琶湖固有魚ホンモロコ ( <i>Gnathopogon caeruleus</i> ) における免疫寛容 (rag2 変異) 個体の作製
3. 学会等名 第91回日本動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐川知優、西江友美、飯田桂子、竹井義則、平澤明、高田達之
2. 発表標題 GPR120 KO, TGマウスからのiPS細胞の作製とその脂肪細胞への分化
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 楠見憲一郎、佐川知優、藤本奈緒子、金森光紀、酒井優大、河崎敏広、酒井則良、西江友美、高田達之
2. 発表標題 ゲノム編集による琵琶湖固有魚の免疫寛容個体作製
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takada T., Higaki S., Kawahara R., Kobayashi H., Kohno T., Sakai N., Hirasawa A.
2. 発表標題 Seasonal analysis of gonadal transcriptome in endemic cyprinid Honmoroko ( <i>Gnathopogon caerulescens</i> )
3. 学会等名 52nd Annual Conference, Society for the Study of Reproduction (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田達之、檜垣彰吾、西江友美、明平佳子、楠見憲一郎、佐川知優、藤岡康弘、酒井則良、平澤明
2. 発表標題 琵琶湖固有魚種ホンモロコ ( <i>Gnathopogon caerulescens</i> ) の生殖細胞培養と <i>in vitro</i> 配偶子形成
3. 学会等名 日本動物学会第90回大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中智章、小野友梨子、引原直樹、吉田絢菜、山田羽純、森知香、河原秀明、佐川知優、飯田桂子、平澤明、高田達之
2. 発表標題 幹細胞分化における内分泌かく乱物質の影響とそのGene Ontology解析
3. 学会等名 日本内分泌攪乱化学物質学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 高田達之、檜垣彰吾、佐川知優、川原玲香、小林久人、河野友宏、平澤明
2. 発表標題 琵琶湖固有魚種ホンモロコ(Gnathopogon caerulescens)生殖巣のトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 生物資源ゲノム解析拠点 研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takada T., Shimada M., Kawamoto K., Todo T., Kawasaki T., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Higaki S.
2. 発表標題 In vitro differentiation of fertile sperm from cryopreserved spermatogonia of the endangered endemic cyprinid honmoroko (Gnathopogon caerulescens)
3. 学会等名 the Society for the Study of Reproduction (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takada T., Shimada M., Kawamoto K., Todo T., Kawasaki T., Tooyama I., Fujioka Y., Sakai N., Higaki S.
2. 発表標題 In vitro production of fertile sperm from cryopreserved spermatogonia of the endangered endemic cyprinid honmoroko (Gnathopogon caerulescens)
3. 学会等名 World Congress of Reproductive Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田 達之
2. 発表標題 in vitro精子分化系を用いた化学物質の影響解析(琵琶湖固有魚種の利用)
3. 学会等名 日本薬学会東海支部会(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 紐状構造物の製造方法	発明者 高田達之	権利者 立命館大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-164308	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

立命館大学細胞工学研究室 <a href="http://www.ritsumei.ac.jp/~ttakada/%E7%B4%B0%E8%83%9E%E5%B7%A5%E5%AD%A6%E7%A0%94%E7%A9%B6%E5%AE%A4%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%82%B8/Home.html">http://www.ritsumei.ac.jp/~ttakada/%E7%B4%B0%E8%83%9E%E5%B7%A5%E5%AD%A6%E7%A0%94%E7%A9%B6%E5%AE%A4%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%82%B8/Home.html</a> 立命館大学研究者学術データベース <a href="https://research-db.ritsumei.ac.jp/ri thp/k03/resid/S000553">https://research-db.ritsumei.ac.jp/ri thp/k03/resid/S000553</a> 立命館大学薬学部細胞工学研究室 <a href="http://www.ritsumei.ac.jp/pharmacy/takada/top.html">http://www.ritsumei.ac.jp/pharmacy/takada/top.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	西江 友美  (Nishie Tomomi)  (30784524)	立命館大学・薬学部・助教   (34315)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------