

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19310041
 研究課題名（和文） ビスフェノールなど内分泌かく乱化学物質の神経発生過程におけるターゲット因子の同定
 研究課題名（英文） Research of target protein for endocrine-disrupting chemicals such as bisphenol A during development of the central nervous system
 研究代表者
 今岡 進 (IMAOKA SUSUMU)
 関西学院大学・理工学部・教授
 研究者番号：60145795

研究成果の概要：

ビスフェノール A (BpA) やノニルフェノールは、プラスチック製品の添加剤などとして使用され、河川の水や食物の容器などで検出されている。最近これらの化合物が中枢神経系の発達に影響を及ぼしている可能性が示唆された。本研究ではこれらの化合物が、アルツハイマー病などの脳の病気や発生過程において中枢神経形成に関わる Notch シグナル系で働いている γ -セクレターゼに直接作用していることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2008 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
年度			
年度			
総計	7,100,000	2,130,000	9,230,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：内分泌かく乱化学物質，プロテインジスルヒドイソメラーゼ (PDI)，アフリカツメガエル 胚，ビスフェノール A，Notch signal， γ -セクレターゼ

1. 研究開始当初の背景

ビスフェノールやノニルフェノールなどは、プラスチック製品の添加剤や化学物質合成の原料として使用され、河川の水やプラスチック製品を容器とする食物の中に検出されている。これらの物質は内分泌かく乱化学物質として見いだされ、エストロゲン様の作用があることが報告されたが、後にこれらの化合物のエストロゲン受容体への結合は内在性のエストロゲンに比べて極めて弱いことが明らかにされた。ところが、最近これらの化合物がヒトや実験動物において、中枢神経系の発達に影響を及ぼしている可能性が示唆された。例えば、妊娠しているマウスにビスフェノール A を投与すると生まれてきた仔に多動性などの行動異常が見

られた。しかし、現時点ではこれらの化合物がどのようなメカニズムで(あるいはどのような受容体を介して)、このような異常を引き起こしているのかは明らかでない。最近、児童によって引き起こされる様々な事件が社会問題になっているが、児童の不安定な精神状態や精神障害が核家族化や教育などの生活環境の変化が原因とされる一方で、内分泌かく乱化学物質がこのような現象を引き起こしている可能性が考えられている。実際に、高い濃度の PCB に暴露された母親から生まれてきた子供の知能指数が低いというような報告もされている。このような化学物質による影響の原因やメカニズムを解明するには、分子レベルすなわち化学物質が相互作用している受容体などのターゲ

ットタンパク質を明らかにしていくことが必要不可欠である。

研究代表者らはビスフェノールAのアフィニティークラムを作製し、ラット脳シナプトソーム画分からビスフェノールA結合タンパク質を精製した。アミノ酸配列決定の結果、このタンパク質はプロテインジスルフィドイソメラーゼ(PDI)であることが明らかとなった。PDIは名前の通りタンパク質中のシステイン残基のチオール結合反応を触媒し、タンパク質の三次構造を保ついわゆるシャペロンタンパク質である。元々PDIはコラーゲンのプロリンヒドロキシラーゼのベータサブユニットとして単離された。一方、PDIは甲状腺ホルモン(T_3)やエストロゲンの結合タンパク質としても知られており、多機能タンパク質である。ラットPDIを大腸菌で発現させ精製し、様々な性質を検討した。その一つとして、ビスフェノールAはPDIのシャペロン活性を低下させることが明らかとなった。以上の成果から研究代表者はビスフェノールAがいわゆる性ホルモンかく乱物質として、エストロゲン受容体に結合する以外にも、他の重要なタンパク質因子に結合して生理機能に影響を与えることを示した。

2. 研究の目的

研究代表者は2種類の方法で、内分泌かく乱化学物質の影響を検討している。一つは、ヒトの培養細胞を用いた系であり、もう一つはアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)胚を用いる系である。*Xenopus*は初期発生過程の研究では、非常に良く用いられる生物であり、マイクロインジェクション法によって、タンパク質因子の過剰発現やノックダウンを起こすことが可能である。先に述べたように、研究代表者は*Xenopus*の発生過程においてビスフェノールを投与することにより、特に頭部(中枢神経系)の形成に異常を引き起こすことを明らかにしており、この分子機構を解明することがこの研究の目的である。ビスフェノールが相互作用あるいは影響を及ぼしている因子について、3種類見いだしている。すなわちNotch signal系、PDI、低酸素応答(HIF)系である。Notch signalは一次神経系形成には不可欠な因子である。PDIは、中枢神経形成過程で誘導されることは明らかになっているが、その機能については十分明らかになっていない。HIF系は本来、血管形成に必要と考えられていたが、最近ノックアウトマウスの記憶が低下することから、中枢神経系の形成にも必要不可欠と考えられている。

Notch signalは細胞膜に存在するNotchにリガンドが結合すると、 γ -セクレターゼによってその膜内ドメイン(NICD)が切り出されて、核内移行することで機能する。一方、HIF(HIF-1 α とArntの複合体)活性化の鍵

酵素は、プロリンヒドロキシラーゼであり、この酵素が不活性化されるとHIF-1 α は安定化して核内移行する。先に述べたようにPDIはコラーゲンのプロリンヒドロキシラーゼの構成因子である。PDIがHIF-1 α のプロリンヒドロキシラーゼと直接相互作用するかどうかは明らかではないが、研究代表者はある因子を介して相互作用している可能性を見いだしている。当該研究では、これら3者の因子がどのように相互作用しているのか、ビスフェノールやノニルフェノールなどの物質がこれらの因子のどれとどのように相互作用しているのかを明らかにする。さらに、ビスフェノールによって引き起こされた*Xenopus*の発生異常(特に頭部形成異常)とこれらの因子の働きとの関係を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) BpAなど化学物質の細胞や*Xenopus*胚への投与

BpAやPCB水酸化体など被験化合物はエタノールまたはDMSOに溶解した。そして細胞の培地、*Xenopus*胚の培養液に溶媒の濃度が0.1%以下になるように投与した。細胞においては24-48時間暴露した。胚においては神経胚(st. 10.5)から暴露を開始した。

(2) タンパク質因子の発現・精製及びBpAとの相互作用解析

PDI, HIF-1 α , Notch signal系因子NICDおよびpresenilin cDNAはPCRにてヒト肝癌細胞Hep3B及び*Xenopus*胚RNAから単離した。さらに、PDI, HIF-1 α の各機能ドメインコンストラクトを作製した(pQE, pET vector使用)。これらコンストラクトを大腸菌に導入し、タンパク質発現・精製を行った。精製したものについて、放射性ラベルのBpAを用いてバインディングアッセイを行った。また、BpAをチップに固定し、表面プラズモン共鳴解析(Biacore使用)による相互作用の分析も行った。

(3) PDI, HIF-1 α 相互作用因子検索

HIF-1 α の相互作用因子については、酵母two-hybrid法にて検索した。PDIの相互作用因子については、細胞(ヒト神経細胞LAN5)の破砕液にPDI抗体を添加し、Protein A Sepharoseにトラップされたタンパク質をMALDI-TOF-MSを用いて分析した。この実験で得られた候補因子についてHAなどのtagをつけて細胞で発現させ、免疫沈降法によってPDIやHIF-1 α との相互作用を確認した。

(4) マイクロインジェクション法による発生過程でのPDI, HIF-1 α , Notch因子の機能解析

PDI, HIF-1 α , Notch及びその機能ドメインをpCS2 vectorにサブクローニングして得たコンストラクトを用いてRNAを合成し、*Xenopus*胚にマイクロインジェクションした。

4. 研究成果

(1) BpAによるXenopus胚の発生異常とその原因究明

Xenopus は脊椎動物であり発生過程が基本的には哺乳動物と同じであること、胚の発生が直接観察できること、一度に多数（数千個体）の胚を利用できるという特徴があり、環境化学物質の発生過程への影響を調べるには有用な系であると考えられる。研究代表者らはこの系を利用して、まずBpAの胚発生への影響を検討した。その結果BpAは、胚に背骨の湾曲、色素低下、目の形成不全を引き起こすことを見いだした（図1に矢印で示す）。

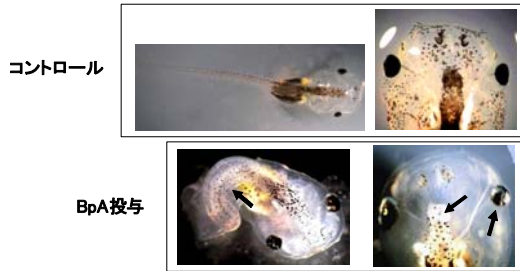


図 1 BpAを投与したXenopus胚

BpAがXenopus胚に異常を引き起こすという事実は既に論文に報告されている。研究代表者らはさらに、この異常がどのような機構で起こるのか検討した。まず、胚葉マーカー、神経マーカー、目の形成マーカーなど様々なマーカー遺伝子の発現を検討した結果、目の形成に重要とされる Pax6 の顕著な低下を見いだした。Pax6は発生過程において一次神経形成に必要な Notch signal の下流因子でもある。そこで、Notchの核内移行部分であるNICDをBpA投与した胚に過剰発現したところ表現系がレスキューされた。NotchからNICDが生成されるには、主として3ステップある。すなわち、Notchとligand(Deltaなど)の相互作用、二つの切断酵素TACEとγ-セクレターゼである。まず、Deltaの過剰発現では表現系はレスキューできなかった。次にNotchの二つの切断酵素の認識配列に蛍光物質を結合させた人工基質を利用して活性を調べたところ、BpAはγ-セクレターゼの活性を阻害していた。そこで、γ-セクレターゼとBpAの相互作用を直接的に証明するために、γ-セクレターゼの主要構成因子であるプレセニリンを大腸菌で発現・精製して、BpAを固定したチップを用いて表面プラズモン共鳴の解析を行った。その結果BpAとプレセニリンは直接相互作用することが明らかとなった。以上の検討から、BpAがプレセニリンに結合することでγ-セクレターゼの活性を阻害し、Notch signal系を抑制して、Xenopus胚の発生異常を引き起こしていることが証明された。これらの成果は論文①に発表した。

(2) BpAによるPDI機能への影響

研究代表者は先行研究において、ラット脳の

シナプトゾーム画分におけるBpA結合タンパク質として、protein disulfide isomerase (PDI)を明らかにしている。BpAはPDIのイソメラーゼ活性や甲状腺ホルモン T₃ 結合活性を阻害することを明らかにしており、当該研究では、さらに詳しい検討を行った。まず、BpAの様々な構造類似化合物を用いて、PDIのイソメラーゼ活性や T₃ 結合阻害実験を行った（図2に化合物の構造を示す）。その結果、両活性において、BpAのフェノール部分の構造が重要であることが明らかとなった。また、同様の検討を前述のγ-セクレターゼ活性阻害について検討したところ、この場合は中心部の二つのメチル基が重要であることが示された。一方、BpAのPDIの結合部位を解析した。PDIの機能ドメインa, b, b', a', cをそれぞれ大腸菌に発現させてその活性について検討した（図2にPDIのドメイン構造を示す）。イソメラーゼ活性は、既に報告されているように a, a' ドメインが必要であることが確認された。BpAの結合はプラズモン共鳴法を用いて検討したが、aとb'に結合することが示された。しかし、イソメラーゼ活性に影響を及ぼしているのはBpAとb'の結合であった。この研究成果は論文⑨⑫に発表した。

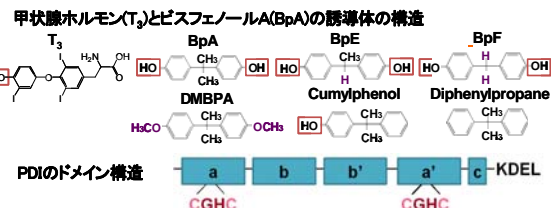


図 2 BpA誘導体の構造とPDIのドメイン構造

(3) PCB水酸化体によるPDI結合活性および脳下垂体細胞GH3への影響

先に述べたようにPCB汚染地域における子供の知能低下の可能性が示唆されている。PCBは生体内に取り込まれるとチトクロームP450(P450)によって水酸化される（図3）。水酸化PCBはT₃と構造において類似性があるため、T₃やBpAと同じような影響をPDIに及ぼすことが予想される。そこで、PDIとの結合及びイソメラーゼ活性阻害を検討した。水酸化PCBは予想通り、PDIと結合しイソメラーゼ活性を阻害した。さらにT₃依存性に成長ホルモン(GH)を放出するラット脳下垂体細胞GH3を用いて、T₃受容体への影響を検討した。まず、BpAは細胞に添加してもGHの増加は見られなかった。また、PDIを過剰発現するとT₃によるGHの放出は消失した。水酸化PCBもBpAと同様GH3に対する影響を与えなかった。このことはBpAや水酸化PCBはT₃受容体に作用していないが、PDIのT₃結合やイソメラーゼ活性に影響を及ぼしている可能性を示唆するものである。この成果は論文③⑫に発表した。

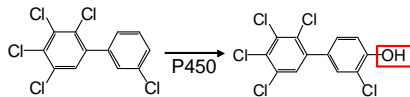


図 3 PCBのP450による代謝

(4) まとめ

これまで、研究代表者らはBpAのターゲット因子として、Notch signal, PDI, HIF-1 α を明らかにしてきた。本研究においては、BpAがXenopus胚に発生異常を引き起こす原因の一端が解明でき、さらにBpAとこれらターゲット因子との相互作用メカニズムを明らかにすることができた(図4)。研究代表者はこれら3つの因子について独立に研究を進めてきたが、最近NotchとHIF-1 α が直接相互作用していることが明らかにされた。また、PDIはT₃受容体と相互作用する可能性も報告されている。一方、発生過程のHIF-1 α の機能解析において、HIF-1 α の発現量が適正でないとき目の形成に異常が現れることを見いだしている。さらに、PDIの過剰発現は同様に発生異常を引き起こすが、そこへBpAを投与することで、異常が軽減するというデータも得ている。BpAを介して得られたこれらの知見は、発生過程解明における新たな展開に発展するかもしれない。また、Xenopus胚を用いた環境化学物質毒性評価系は感度が高く有用であると考えられる。さらに、本研究においてPCBの水酸化体で示したように、環境中に存在する多くの芳香族炭化水素は、P450によって水酸化され、BpAのようなフェノール化合物となる。このことは、親化合物は無毒でも生体に取り込まれることで、毒性を発揮する化合物が環境中にたくさん存在する可能性を示唆するものである。

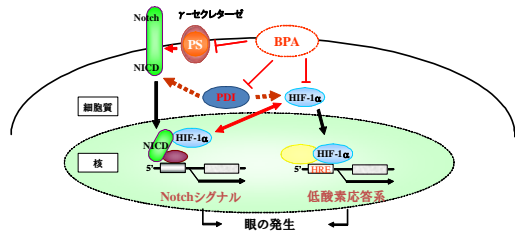


図 4 BpAターゲット因子とそれらの相互作用

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

① Baba, K., Okada, K., Kinoshita, T., and Imaoka, S. Bisphenol A disrupts Notch signaling by inhibiting gamma-secretase activity and causes eye dysplasia of *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 108: 344-355, 2009. (査読有り)

② Mandai, T., Fujiwara, S., and Imaoka, S. A novel electron transport system for thermostable CYP175A1 from *Thermus*

thermophilus HB27. *FEBS J.* 276: 2416-2429, 2009. (査読有り)

③ Okada, K., Hashimoto, S., Funae, Y., and Imaoka, S. Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) interacts with protein disulfide isomerase and inhibits its activity. *Chem. Res. Toxicol.* 22, 899-904, 2009. (査読有り)

④ Mandai, T., Fujiwara, S., and Imaoka, S. Construction and engineering of a thermostable self-sufficient cytochrome P450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 384, 61-65, 2009. (査読有り)

⑤ Takemura, S., Minamiyama, Y., Toyokuni, S., Imaoka, S., Hai, S., Kubo, S., Hirohashi, K., Funae, Y., and Okada, S. Overexpression of CYP3A aggravates endotoxin-induced liver injury in hypophysectomized female rats. *Hepatology Res.* 38:70-78, 2008. (査読有り)

⑥ Osada-Oka, M., Ikeda, T., Imaoka, S., Akiba, S., and Sato, T. VEGF-enhanced proliferation under hypoxia by an autocrine mechanism in human vascular smooth muscle cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 15:26-33, 2008. (査読有り)

⑦ Niwa, T., Okada, K., Hiroi, T., Imaoka, S., Narimatsu, S., and Funae, Y. Effect of psychotropic drugs on the 21-hydroxylation of neurosteroids, progesterone and allopregnanolone, catalyzed by rat CYP2D4 and human CYP2D6 in the brain. *Biol. Pharm. Bull.* 31:348-351, 2008. (査読有り)

⑧ Ueda, K., Xu, J., Morimoto, H., Kawabe, A., and Imaoka, S. MafG controls hypoxic response of cells by accumulating HIF-1 α in the nuclei. *FEBS Lett.* 582: 2357-2364, 2008. (査読有り)

⑨ Hashimoto, S., Okada, K., and Imaoka, S. Interaction between bisphenol derivatives and protein disulfide isomerase (PDI) and inhibition of PDI functions: Requirement of chemical structure for binding to PDI. *J. Biochem.* 144: 335-342, 2008. (査読有り)

⑩ Suzuki, S., Oguro, A., Osada-Oka, M., Funae, Y., and Imaoka, S. Epoxyeicosatrienoic acids and/or their metabolites promote hypoxic response of cells. *J. Pharmacol. Sci.* 108: 79-88, 2008. (査読有り)

⑪ Minamiyama, Y., Takemura, S., Imaoka, S., Funae, Y., and Okada, S. Cytochrome P450 is responsible for nitric oxide generation from NO-Aspirin and other organic nitrates. *Drug Metab. Pharmacokin.*, 22: 15-19, 2007. (査読有り)

⑫ Okada, K., Imaoka, S., Hashimoto, S., Hiroi, T., and Funae, Y. Over-expression of

protein disulfide isomerase reduces the release of growth hormone induced by bisphenol A and/or T(3). *Mol. Cell Endocrinol.* 278: 44-51, 2007. (査読有り)

- ⑬ Sawada, T., Kubo, T., Osada-Oka, M., and Imaoka, S. Effects of ligands for Ah receptor on hypoxic response of cells. *Organohalogen Compounds* 69: 1916-1919, 2007. (査読無し)
- ⑭ Okada, K., Sawada, T., and Imaoka, S. Differential response to aryl hydrocarbon receptor ligands in cell types. *Organohalogen Compounds* 69: 1866-1869, 2007. (査読無し)
- ⑮ Maezawa, N., Tsuchikawa, H., Katsumura, S., Kubo, T., and Imaoka, S. Synthesis of fluorescent and photoaffinity-labeled derivatives of bisphenol A and their inhibitory activity toward hypoxic expression of erythropoietin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17: 5121-1524, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計 30 件)

2008 年度 国内学会

1. 佐藤夢子、村口太一、馬場一信、木下勉、今岡進、眼の発生過程における低酸素応答系因子の生理機能の解明、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
2. 森本陽香、上田耕次、今岡進、細胞の酸素濃度応答における MafG を介した Nrf2 と HIF-1 α の役割について、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
3. 澤田貴子、山崎絢子、木下勉、今岡進、protein disulfide isomerase の発生過程における生理機能解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
4. 春田有紀、坂本千春、今岡進、木下勉、アフリカツメガエルの中胚葉形成における Notch シグナルの役割に関する研究、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
5. 馬場一信、木下 勉、今岡進、Notch シグナル阻害による発生異常の解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
6. 上田耕次、森本陽香、今岡進、酸化ストレス応答因子 Nrf2 パートナー MafG による低酸素応答制御、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 12 日、神戸)
7. 川辺淳美、上田耕次、今岡進、低酸素応答における Small Maf の機能解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 11 日、神戸)
8. 園淵了慈、上田耕次、今岡進、低酸素応答に影響を及ぼす外来因子とそのメカニ

ズムの解明、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 11 日、神戸)

9. 小紫 亮、原理恵、今岡進、AhR 及び HIF-1 α と NF- κ B の相互作用とその生理的意義、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 11 日、神戸)
10. 大黒亜美、鈴木佐知子、坂元弘一、今岡進、EET とその代謝酵素 sEH の低酸素応答における生理機能について、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 10 日、神戸)
11. 萬代敬生、藤原伸介、今岡進、*Thermus thermophilus* HB27 由来 CYP175A1 の新規電子伝達系因子の同定とその酵素学的解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 10 日、神戸)
12. 橋本翔子、岡田和嗣、今岡進、Protein disulfide isomerase (PDI) のビスフェノール A 及び T3 結合ドメインの同定と生理機能解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学大会合同大会 (12 月 10 日、神戸)
13. 橋本翔子、岡田和嗣、今岡進、プロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) へのビスフェノール A 類縁体結合能と酵素活性について、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (6 月 26 日、東京)
14. 園淵了慈、上田耕次、今岡進、低酸素ストレス応答に影響を及ぼす外来因子とそのメカニズムの解明、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (6 月 26 日、東京)
15. 岡田和嗣、幸田秀紀、今岡進、PDI とカルレティキュリンの相互作用に及ぼすビスフェノール A の影響、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (6 月 26 日、東京)
16. 馬場一信、岡田和嗣、今岡進、フェノール性環境化学物質による発生異常のメカニズム解析、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (6 月 26 日、東京)

2008 年度 国際学会

17. Sachiko S, Oguro A, and Imaoka S, Modulation of hypoxic response of HUAEC by EETs and DHETs. 5th International EDHF Symposium Endothelium, Vasoactive Factors and Inflammation (June 25, Tampere, Finland)
18. Oguro A, Suzuki S, and Imaoka S, Characterization of EET-metabolic enzyme, soluble epoxide hydrolase. 5th International EDHF Symposium Endothelium, Vasoactive Factors and Inflammation (June 25, Tampere, Finland)

19. Morimoto H, Ueda K and Imaoka S, Biological roles of small Maf protein in oxidative stress and hypoxia response of the cells. 5th International EDHF Symposium Endothelium, Vasoactive Factors and Inflammation (June 25, Tampere, Finland)

2007年度 国内学会

20. 幸田秀紀、岡田和嗣、今岡進, BisphenolA 結合タンパク質とその相互作用因子CRTの機能解析 第30回日本分子生物学会年会第80回日本生化学大会合同大会(12月14日、横浜)

21. 岡田和嗣、今岡進、船江良彦, 水酸化ポリ塩化ビフェニルによる甲状腺ホルモン結合タンパク質PDIの機能阻害, 第34回日本トキシコロジー学会学術年会(6月28日、東京)

22. 橋本翔子、岡田和嗣、今岡進, 甲状腺ホルモン結合タンパク質PDIのビスフェノールAによるイソメラーゼ活性阻害メカニズムの解明, 第34回日本トキシコロジー学会学術年会(6月27日、東京)

2007年度 国際学会

23. Muraguchi T, Sonofuchi R, Kinoshita T, and Imaoka S, Biological function of HIF-1 and prolyl 4-hydroxylase during embryonic development of *Xenopus laevis*. Keystone symposia - Molecular, cellular, physiological, and pathogenic response to hypoxia (Jan. 17, 2008, Vancouver, Canada)

24. Morimoto H, Ueda K, and Imaoka S, Biological roles of Nrf2 in hypoxia response of Hep3B cells. Keystone symposia - Molecular, cellular, physiological, and pathogenic response to hypoxia (Jan. 17, 2008, Vancouver, Canada)

25. Oguro A, Suzuki S and Imaoka S, Cytochrome P450 and soluble epoxide hydrolase modulate VEGF expression under hypoxia. Keystone symposia - Molecular, cellular, physiological, and pathogenic response to hypoxia (Jan. 17, 2008, Vancouver, Canada)

26. Okada K, Sawada T, and Imaoka S, Differential response to aryl-hydrocarbon receptor ligands in cell types. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants - DIOXIN 2007 (Sept. 4, Tokyo)

27. Sawada T, Kubo T, Osada-Oka M, and Imaoka S, Effects of ligands for AH receptor on hypoxic response of cells.

27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants - DIOXIN 2007 (Sept. 4, Tokyo)

28. Okada K, Imaoka S, Hiroi T, and Funae Y, Over-expression of protein disulfide isomerase reduces the release of growth hormone induced by bisphenolA and/or T3. International Congress of Toxicology (July 15, Montreal Canada)

29. Imaoka S, Sonofuchi R, Mori T, Kubo T and Kinoshita T, Effects of bisphenolA on a hypoxic response pathway during embryonic development. International Congress of Toxicology (July 15, Montreal Canada)

30. Hashimoto S, Yamazaki A, Okada K, Kinoshita T, and Imaoka S, Characterization of protein disulfide isomerase, bisphenolA binding protein on development of *Xenopus* embryo. International Congress of Toxicology (July 15, Montreal Canada)

〔図書〕(計2件)

①「地球環境と人類の未来を考える生命科学」今岡進編, pp. 6-19, 2009年, 丸善

②「ベーシック生化学」畑山 巧編, pp. 1-12, 27-66, 161-172, 2009年, 化学同人

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 融合モノオキシゲナーゼ及びそれを用いた酸化物の生産方法

発明者: 今岡進

権利者: 学校法人 関西学院

種類: 特許

番号: 特願 2009-37089

出願年月日: 2009年2月19日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今岡進 (IMAOKA SUSUMU)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号: 60145795

(2) 研究分担者

岡田 和嗣 (OKADA KAZUSHI)

関西学院大学・理工学研究科・博士研究員

研究者番号: 40423892

(3) 連携研究者

木下 勉 (KINOSHITA TSUTOMU)

立教大学・理学部・教授

研究者番号: 30161532