

機関番号：24403
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20580141
 研究課題名 (和文) 食品成分の分子標的としてのアンドロゲン受容体シグナル伝達機構に関する研究
 研究課題名 (英文) Study on the mechanisms by which functional foods regulate androgen receptor function
 研究代表者
 山地 亮一 (YAMAJI RYOICHI)
 大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授
 研究者番号：00244666

研究成果の概要 (和文)：アンドロゲン受容体 (AR) は前立腺がん細胞の増殖や進行に関与する遺伝子の発現を調節する。本研究では AR コアクチベーターとして低酸素誘導因子-1 α (HIF-1 α) と β -カテニンが低酸素下で協働的に作用して AR の機能を亢進することを明らかにした。さらに HIF-1 α と β -カテニンによる AR 活性化機構を解明し、その分子機構を利用してアンドロゲン/抗アンドロゲン様物質を探索するバイオアッセイ系を酵母で構築し、食品成分の抗アンドロゲン活性を評価した。

研究成果の概要 (英文)：Androgen receptor regulates the expression of some genes involved in proliferation and progression of prostate cancer. In the present study, we identified hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and β -catenin as cooperative AR coactivators under hypoxic conditions and demonstrated the molecular mechanisms by which these coactivators enhanced AR transactivation. Furthermore, we constructed a rapid yeast bioassay for androgenic and anti-androgenic compounds based on the molecular mechanisms and analyzed anti-androgenic activity of food components.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：アンドロゲン、アンドロゲン受容体、低酸素、低酸素誘導因子-1 α 、 β -カテニン、バイオアッセイ、食品成分、前立腺がん

1. 研究開始当初の背景

欧米諸国の男性の罹患するがんのうちで肺がんに続いて2番目に死亡率の高いがんは前立腺がんである。欧米諸国に比べて低かった日本での前立腺がんの罹患率は近年上昇傾向にある。前立腺がんは高齢者での発症率が高いことから、高齢化が進む日本を含む先進国で重要な問題である。前立腺がんの罹

患率は、欧米に在住の男性では人種に関わらず高いが、日本人男性では植物エストロゲンの大豆イソフラボン類の血中濃度が高い程、低い傾向にある。これらのことから前立腺がん発症の主要な原因として生活習慣、特に食習慣の違いに注目が寄せられているが、前立腺がん予防にイソフラボン類が有効であるのか、欧米諸国で前立腺がんの発症を促進す

る食品成分が摂取されているのかは不明である。よって食事と前立腺がんの関係に関する詳細な情報を得るために、前立腺がん増殖の分子機構の解明が必須である。男性ホルモン（アンドロゲン）のジヒドロテストステロン（DHT）と結合したアンドロゲン受容体（AR）は受容体型転写因子として、前立腺がんの増殖と進行に関与する遺伝子のアンドロゲン応答配列に結合し、それらの遺伝子の発現を亢進する。それゆえ去勢（アンドロゲン除去療法）による血中アンドロゲン濃度の低下によって前立腺がんは一旦小康状態となる。しかし2~3年後に去勢抵抗性前立腺がんとして再発し、死亡率を上昇させる要因となるが、その詳細な分子機構は不明である。ARが転写因子として機能する際、コアクチベーターが動員され、ARの転写活性化を促進する。AR転写活性の促進の程度は動員されるコアクチベーターに依存する。コアクチベーターには多くの組織で発現するタイプと組織特異的に発現するタイプが存在することから、前立腺がんでは特異的に発現の亢進するコアクチベーターは前立腺がんの進行を左右すると予測される。よって前立腺がんの増殖と進行を分子レベルで解明するために、前立腺がんでは特異的にAR転写活性を調節するコアクチベーターの同定とその機能解析が急務である。

2. 研究の目的

前立腺がんを含む固形がんの生育環境は低酸素であり、がん細胞は生存するために低酸素誘導因子（HIF）を介して、血管内皮増殖因子、グルコース輸送担体、解糖系酵素のような低酸素応答遺伝子の発現を転写レベルで促進する。HIFは常酸素下で分解され、低酸素下で安定に発現する α サブユニットと恒常的に発現する β サブユニットのヘテロダイマーから構成される。 α サブユニットには2つのホモログが存在し、急性の低酸素応答にはHIF-1 α 、慢性の低酸素応答にはHIF-2 α が対応する。解糖系酵素のグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）が低酸素でHIF-1を介して誘導発現されること、前立腺がんでは発現の亢進するGAPDHがARのコアクチベーターとして機能することを発見し、「前立腺がんの生育環境である低酸素が誘導発現するタンパク質によるARの転写活性調節系」の存在を証明したので、これらの研究成果を発展させ、低酸素応答遺伝子の転写因子であるHIFがAR転写活性化に及ぼす効果を検討した。HIF-1 α は単独ではAR転写活性に影響はないが、前立腺がんでは発現の亢進する既知のARコアクチベーターの β -カテニンと共存すると相乗的にAR転写活性を促進することを発見した。これらの結果は、前立腺がん特異的なコアクチベーター

によるARシグナル伝達系の存在を示唆している。前立腺がん細胞は低酸素下ではHIF-1 α の発現を亢進し、もう一方の因子である β -カテニンの前立腺がん細胞での発現レベルは他のがん細胞に比べて高い。本研究では低酸素下での前立腺がん作用するARコアクチベーターを同定し、その作用機構を解明すること、食品成分と前立腺との関係性を評価するために今回同定するARコアクチベーターを含むAR転写活性測定系をバイオアッセイ系として構築することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は以下の2つの課題から構成され、各課題での実験方法を以下に記載する。

(1) 低酸素下で作用するARコアクチベーターの同定とその作用機構の解明

- ① AR転写活性：アンドロゲン応答配列を組み込んだルシフェラーゼレポーターベクターを構築した(pARE-Luc)。前立腺がん細胞株LNCaPにpARE-Lucをトランスフェクションし、0~10 nMのDHT存在下で低酸素(1% O₂)に暴露し、ルシフェラーゼ活性(AR転写活性)を測定した。
- ② siRNAトランスフェクション：LNCaP細胞にHIF-1 α または β -カテニン、HIF-1 β に対するsiRNAをトランスフェクションし、さらにpARE-Lucをトランスフェクション後、低酸素に暴露した。
- ③ 判定量的RT-PCR：HIF-1 α または β -カテニンのsiRNAをトランスフェクションしたLNCaP細胞を低酸素に暴露した。mRNAを単離後、cDNAを合成し、AR応答遺伝子(NKX3.1, PMEPA1, PSA)に特異的なプライマーを使ってPCRした。
- ④ プラスミドトランスフェクション：HIF-1 α siRNAに耐性の組換えHIF-1 α 発現プラスミド(HIF-1 α (mut))を作製した。HIF-1 α (mut)を鋳型として、HIF-1 α の低酸素応答配列との結合能を欠失した変異型発現プラスミド(HIF-1 α (A26E), HIF-1 α (R30A))を作製した。LNCaP細胞にHIF-1 α siRNAをトランスフェクション後、変異型HIF-1 α 発現プラスミドをトランスフェクションして低酸素に暴露した。さらにHIF-1 α のN末端側転写活性化ドメイン(N-TAD)とC末端側ドメイン(C-TAD)を欠失したプラスミドを作製し、 β -カテニン発現プラスミドとともにトランスフェクションしてルシフェラーゼ活性を測定した。
- ⑤ 細胞分画法：低酸素に暴露したLNCaP細胞を等張液で破碎し、遠心分離法で細胞質と核に分画した。各画分での β -カテニン、HIF-1 α 、ARの発現レベルをウエスタンブロットで解析した。
- ⑥ 免疫沈降法：低酸素下でのLNCaP細胞を

破碎後、AR またはβ-カテニンに対する抗体と反応後、プロテイン G セファロースと反応させ、結合タンパク質をウエスタンブロットで解析した。

- ⑦ クロマチン免疫沈降 (ChIP) : 低酸素下での LNCaP 細胞をパラフォルムアルデヒドで固定した。抗 AR 抗体または抗β-カテニン抗体と反応後、DNA を精製し、AR 応答遺伝子 (NKX3.1、PSA) に対するプライマーで PCR を行った。
 - ⑧ 動物細胞 Two-hybrid アッセイ: AR の N 末端ドメイン (NTD)、DNA 結合ドメイン (DBD)、リガンド結合ドメイン (LBD) をベイトベクターとし、HIF-1α またはβ-カテニンをプレイベクターとして作製した。さらに HIF-1α の N-TAD と C-TAD を欠失したプレイベクターを作製した。ベイトベクターとプレイベクターを細胞にトランスフェクションし、相互作用の有無をルシフェラーゼ活性として測定した。
- (2) 上記(1)に基づく抗アンドロゲン活性物質探索の酵母バイオアッセイ系の構築
- ① プラスミド構築: 酵母発現ベクターとして AR の NTD をベイトベクターとし、LBD をプレイベクターとして作製した。HIF-1α、β-カテニンの酵母発現ベクターも構築した。GAL 配列を組み込み、レポーター遺伝子として緑色蛍光タンパク質 (GFP) を利用した酵母用のレポーターベクターを構築した。
 - ② 抗アンドロゲン活性評価法: 酵母にベイトベクターとプレイベクター、AR コアクチベーターとレポーターベクターを形質転換し、5 nM DHT と食品成分の存在下で培養した。GFP に由来する蛍光強度 (485 nm の励起波長と 530 nm の蛍光波長) を測定した。

4. 研究成果

2つの課題から得られた成果を以下に記載する。

- (1) 低酸素下で作用する AR コアクチベーターの同定とその作用機構の解明
- ① LNCaP 細胞を様々な濃度の DHT 存在下で低酸素に暴露し、低酸素が前立腺がん細胞で AR の転写活性に影響するか評価した。低酸素は去勢抵抗性のステージを模倣する低い DHT 濃度 (0.05 nM、0.1 nM) で AR 転写活性を促進したが、0.2~10 nM DHT では促進しなかった。
- ② 低酸素応答遺伝子の主要な調節因子の HIF-1α が低酸素による AR 転写活性の亢進に関与するか評価した。LNCaP 細胞に HIF-1α siRNA をトランスフェクションし、低酸素に暴露したところ、0.1 nM DHT 存在下での低酸素による AR 転写活性の亢進は抑制された。さらに HIF-1α を

ノックダウン後、HIF-1α (mut) (HIF-1α siRNA 耐性であり、O₂ 非感受性の HIF-1α 変異体) を過剰発現させたところ、AR 転写活性を促進した。一方、常酸素下で HIF-1α を過剰に発現させても AR の転写活性に影響はなかったことから、低酸素による AR の転写活性化に HIF-1α は必要だが十分ではなく、低酸素で発現する、あるいは活性化するような HIF-1α とは別の因子が必要であることが示唆された。

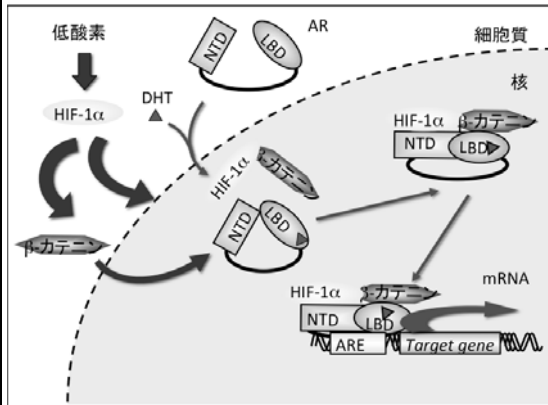
- ③ 低 DHT レベルで低酸素がアンドロゲン応答遺伝子 (NKX3.1、PSA) の発現に影響するかを検討するために、LNCaP 細胞を 0.1 nM DHT 存在下で低酸素に暴露した。プロモーター上にアンドロゲン応答配列 (ARE) を持つが低酸素応答配列 (HRE) を持たない NKX3.1 の mRNA レベルは 0.1 nM DHT 存在下で低酸素によって増加したが、DHT 非存在下では変化しなかった。一方、ARE と HRE をプロモーター上に持つ PSA の mRNA レベルは DHT の有無に関わらず低酸素によって増加した。さらに NKX3.1 mRNA 発現は DHT 存在下で低酸素によって増加したが、HIF-1α siRNA によって低酸素が誘導した NKX3.1 mRNA 発現が阻害されたことから、HIF-1α が 0.1 nM DHT 存在下で低酸素が促進する AR 応答遺伝子の発現に関与することが判明した。
- ④ 低酸素による AR 転写活性促進を HIF-1α siRNA で阻害した細胞に HRE 結合能欠失型の HIF-1α (A26E) と HIF-1α (R30A) をトランスフェクションしたところ、AR 転写活性化が回復したことから、HIF-1α は HRE を介さずに AR 転写活性亢進に寄与することが判明した。
- ⑤ HIF-1α は HIF-1β とヘテロダイマーを形成して HIF-1 活性を発揮する。HIF-1β siRNA を LNCaP 細胞にトランスフェクションして低酸素に暴露し、低 DHT 下での低酸素による AR 転写活性化に HIF-1β が関与するかを検討した。HIF-1β のノックダウンは 0.1 nM DHT 下での低酸素による AR 転写活性亢進に影響しなかったことから HIF-1β は低レベルの DHT 下で低酸素が亢進する AR 転写活性化には必要でないことが判明した。
- ⑥ 低酸素による AR 転写活性化に HIF-1α 以外の他の因子の関与が示唆されたので、HIF-1α 結合タンパク質がこの分子機構に関与すると仮説をたて、既知の AR コアクチベーターのうち HIF-1α 結合タンパク質をデータベースから検索し、β-カテニンを候補タンパク質とした。低酸素に暴露した LNCaP 細胞にβ-カテニン siRNA をトランスフェクションして AR 転写活性を測定したところ、低酸素による AR 転写活

性化は抑制された。 β -カテニンをノックダウンした LNCaP 細胞を低酸素に暴露して AR 応答遺伝子 (NKX3.1、PMEPA1) の mRNA レベルを測定した。NKX3.1 も PMEPA1 も 0.1 nM DHT 存在下で低酸素によって mRNA が増加したが、 β -カテニンのノックダウンによりこれらの mRNA 発現上昇は解除されたことから、低酸素による AR 転写活性亢進に β -カテニンが関与していることが判明した。

- ⑦ HIF-1 α と β -カテニンの発現ベクターを細胞にトランスフェクションして AR 転写活性を測定し、HIF-1 α と β -カテニンが協調的に AR 転写活性に寄与するか検討した。HIF-1 α 単独では AR 転写活性に影響しなかったが、HIF-1 α を β -カテニンとともに発現させた時、 β -カテニン単独よりも AR 転写活性を促進したことから、 β -カテニンの機能を HIF-1 α が協調的に亢進させると示唆された。
- ⑧ 低酸素下で AR 応答遺伝子の ARE 上に AR と β -カテニンが動員されるのかを ChIP アッセイで検討した。低酸素下での PSA と NKX3.1 の ARE の AR と β -カテニンは増加したことから、低酸素による AR 転写活性亢進が ARE 上での AR と β -カテニンの増加によることが判明した。
- ⑨ LNCaP 細胞を低酸素に暴露後、 β -カテニンの細胞内局在を検討した。低酸素下で核内 β -カテニンのレベルが増加した。免疫沈降法により低酸素下で AR と結合する β -カテニン量が増加したことから、低酸素下で AR・ β -カテニン複合体レベルが増加することが判明した。AR・HIF-1 α 複合体の存在は低酸素下でのみ検出できた。
- ⑩ HIF-1 α が核内での AR と β -カテニンのレベルに影響するかを HIF-1 α をノックダウンした LNCaP 細胞で検討した。核内 β -カテニンレベルは低酸素で増加したが、HIF-1 α のノックダウンで低下した。さらに ChIP 解析は、HIF-1 α のノックダウンが PSA と NKX3.1 遺伝子の ARE 上の AR レベルに影響しないが、 β -カテニンレベルを低下させることを示し、低酸素による核内 β -カテニンの増加に HIF-1 α が寄与していることが判明した。
- ⑪ HIF-1 α または β -カテニンと相互作用する AR の領域を動物細胞 Two-hybrid 法により解析した。HIF-1 α は AR の NTD と、 β -カテニンは AR の LBD と相互作用した。さらに AR と HIF-1 α の結合に関して HIF-1 α の各転写活性ドメイン(N-TAD と C-TAD)の関与を検討したところ、HIF-1 α の C-TAD が NTD との相互作用に必要であることが判明した。一方、HIF-1 活性に必須な N-TAD は AR の転写活性化に必要ななかった。これらの結果から既知の

HIF-1 活性とは別の機能として低酸素による AR 転写活性の亢進に HIF-1 α が関与することが判明した。

- ⑫ AR の N 末端側の NTD と C 末端側の LBD の相互作用は N-C 相互作用と呼ばれる。HIF-1 α と β -カテニンが N-C 相互作用に関与するかを検討したところ、これらの AR コアクチベーターが N-C 相互作用を強めることが判明した。
- ⑬ 以上の結果をまとめると去勢抵抗性前立腺がんの増殖する低アンドロゲン環境下で低酸素によって HIF-1 α が β -カテニンと核内に移行する。その結果、HIF-1 α は NTD と、 β -カテニンは LBD と結合することで AR の N-C 相互作用を強め、AR の転写活性を亢進することが判明した(下図)。これらの結果は、去勢抵抗性前立腺がんの分子標的として AR 以外に HIF-1 α が β -カテニンに着目すべきであることを示している。



(2) 上記(1)に基づく抗アンドロゲン活性物質探索の酵母バイオアッセイ系の構築

- ① AR の N-C 相互作用を測定するバイオアッセイ系を酵母 Two-hybrid システムに基づいて作製した。GAL4AD を融合した NTD と GAL4BD を融合した LBD を発現するベクター、プロモーター領域に GAL4 応答 GAL2 プロモーター遺伝子を挿入した GFP レポーターベクターを導入した形質転換酵母を作製した (N-C 形質転換酵母)。さらに HIF-1 α と β -カテニン発現ベクターも導入した形質転換酵母も作製した (N-C/HIF-bCat 形質転換酵母)。
- ② N-C 形質転換酵母と N-C/HIF-bCat 形質転換酵母を様々な濃度の DHT 存在下で培養し、GFP を測定したところ、N-C 形質転換酵母に比べて N-C/HIF-bCat 形質転換酵母は DHT 濃度に対する感受性も応答性も高いことが判明した。
- ③ N-C/HIF-bCat 形質転換酵母で 5 nM DHT 存在下で抗アンドロゲン効果を評価した。フルタミド (抗アンドロゲン剤) は本評価系で抗アンドロゲン活性を示した。

食品成分であるゲニステイン、レスベラトロール、アピゲニンはAR転写活性を抑制することが報告されているので、これら食品成分の抗アンドロゲン活性を本評価系で測定した。ゲニステインでは抗アンドロゲン活性は示されなかったが、レスベラトロールとアピゲニンは抗アンドロゲン活性を示したことから、は本評価系が既知の抗アンドロゲン物質と異なる性質の物質探索に利用できることが示唆された。

- ④ これらの結果をまとめると、前立腺がん細胞で見いだした新規のAR転写活性化機構を利用した酵母バイオアッセイ系を構築できたといえる。

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9件)

- ① Harada N, Atarashi K, Murata Y, Yamaji R, Nakano Y, Inui H. Inhibitory mechanisms of the transcriptional activity of androgen receptor by resveratrol: implication of DNA binding and acetylation of the receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 123, 65-70, 2011 (査読有り)
- ② Mitani T, Yamaji R, Higashimura Y, Harada N, Nakano Y, Inui H. Hypoxia enhances transcriptional activity of androgen receptor through hypoxia-inducible factor-1 α in a low androgen environment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 123, 58-64, 2011 (査読有り)
- ③ Ogawa M, Yamaji R, Mitani T, Murata Y, Nakao M, Harada N, Nakano Y, Inui H. A yeast bioassay for androgenic and anti-androgenic compounds based on the NH₂- and COOH-terminal interaction of androgen receptor. *Biosci. Biotech. Biochem.* 74, 1965-1968, 2010 (査読有り)
- ④ Tochigi Y, Sato N, Sahara T, Wu C, Saito S, Irie T, Fujibuchi W, Goda T, Yamaji R, Ogawa M, Ohmiya Y, Ohgiya S. Sensitive and convenient yeast reporter assay for high-throughput analysis by using a secretory luciferase from *Cypridina noctiluca*. *Anal. Chem.* 82, 5768-5776, 2010 (査読有り)
- ⑤ Harada N., Mitani T, Higashimura Y, Yamaji R, Okamoto K, Nakano Y, Inui H. Involvement of three glutamine tracts in human androgen receptor transactivation. *J. Steroid*

Biochem.Mol.Biol. 118, 77-84, 2010 (査読有り)

- ⑥ Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, Yamaji R, Inui H, Fukusato T, Yamanouchi T. Rats Fed Fructose-Enriched Diets Have Characteristics of Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *J. Nutr.* 139, 2067-2071, 2009 (査読有り)
- ⑦ Ishii T, Mori T, Tanaka T, Mizuno D, Yamaji R, Kumazawa S, Nakayama T, Akagawa M., Covalent modification of proteins by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate through autoxidation. *Free Radic Biol Med.* 45, 1384-1394, 2008 (査読有り)
- ⑧ 原田直樹, 山地亮一, 乾博 Moonlighting タンパク質として見直される GAPDH の機能~アンドロゲン受容体の転写活性におけるコアクチベーターとしての役割~ 化学と生物 46, 817-819, 2008 (査読有り)
- ⑨ Harada N, Ohmori Y, Yamaji R, Higashimura Y, Okamoto K, Isohashi F, Nakano Y, Inui H. ARA24/Ran enhances the androgen-dependent NH₂- and COOH-terminal interaction of the androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 373, 373-377, 2008 (査読有り)

[学会発表] (計20件)

- ① 三谷壘一、アンドロゲン受容体の低酸素による分解亢進について、日本農芸化学会大会、2011年3月27日、京都女子大学(京都府)
- ② 原田直樹、前立腺がん進行における短鎖型アンドロゲン受容体の機能とレスベラトロールの作用について、日本農芸化学会大会、2011年3月27日、京都女子大学(京都府)
- ③ 三谷壘一、Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α enhances the transcriptional activity、日生化学会・分子生物学会合同年会、2010年12月7日、神戸ポートアイランド(兵庫県)
- ④ 井上薫、前立腺がん細胞における短鎖型アンドロゲン受容体の産生機構について、日生化学会・分子生物学会合同年会、2010年12月7日、神戸ポートアイランド(兵庫県)
- ⑤ 井上薫、前立腺がんにおける短鎖型アンドロゲン受容体の役割、日本農芸化学会関西支部第466回講演会、2010年10月16日、近畿大学(奈良県)
- ⑥ 原田直樹、アンドロゲン受容体のアセチル

- 化を介したレスベラトロールの作用、日本栄養食糧学会、2010年5月22日、アクティとくしま（徳島県）
- ⑦ 三谷壘一、低酸素によるアンドロゲン受容体シグナルの亢進、日本農芸化学会大会、2010年3月29日、東京大学（東京都）
- ⑧ 原田直樹、レスベラトロールはアンドロゲン受容体のアセチル下を減少させる、日本農芸化学会大会、2010年3月29日、東京大学（東京都）
- ⑨ 小川真弘、酵母を用いた抗アンドロゲン物質スクリーニングシステムの構築、日本農芸化学関西・中四国・西日本支部合同沖縄大会、レスベラトロールによる核内ARの減少について、日本栄養食糧学会近畿支部、2009年11月8日、京都女子大学（京都府）
- ⑩ 山地亮一（招待講演）、Moonlighting Proteinによる多機能調節：アンドロゲン受容体シグナルにおけるGAPDHの役割、日本生化学会、2009年10月21日、神戸ポートアイランド（兵庫県）
- ⑪ 東村泰希、低酸素誘導因子-2 α はグルコシルコイドシグナルを活性化する、日本生化学会、2009年10月24日、神戸ポートアイランド（兵庫県）
- ⑫ 三谷壘一、低酸素シグナルによるアンドロゲン受容体シグナルの調節、日本生化学会、2009年10月24日、神戸ポートアイランド（兵庫県）
- ⑬ 原田直樹、ヒトアンドロゲン受容体の転写を調節する3つのポリグルタミン領域について、日本生化学会、2009年10月24日、神戸ポートアイランド（兵庫県）
- ⑭ Yasuki Higashimura, Daidzein attenuates the HIF-2 α expression in human cervix adenocarcinoma cells, 第19回国際栄養学会議、2009年10月5日、バンコック国際貿易展示センター（タイ）
- ⑮ Naoki Harada, Resveratrol inhibits nuclear accumulation of androgen receptor, 第19回国際栄養学会議、2009年10月5日、バンコック国際貿易展示センター（タイ）
- ⑯ 三谷壘一、前立腺がん細胞におけるアンドロゲン受容体シグナルと低酸素シグナルのクロストーク、農芸化学会関西支部例会、2009年7月4日、大阪府立大学（大阪府）
- ⑰ 原田直樹、アンドロゲンシグナルに及ぼすレスベラトロールの作用、日本栄養食糧学会、2009年5月21日、長崎ブリックホール（長崎県）
- ⑱ 三谷壘一、HIF-1 α と β -cateninによるアンドロゲン受容体シグナル調節機構の解析、生化学会・分子生物学会合同年会、2008年12月9日、神戸ポートアイランド（兵庫県）

- ⑲ 三谷壘一、低酸素誘導因子-1 α はアンドロゲン受容体シグナルを調節する、日本農芸化学会関西支部大会、2008年9月13日、京都学園大学（京都府）
- ⑳ 山地亮一、アンドロゲン受容体シグナルの関与する性差疾患：分子機構の解明と食による予防を目指して、日本農芸化学会関西支部例会、2008年7月12日、大阪府立大学（大阪府）

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.biochem.osakafu-u.ac.jp/NC/>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
山地 亮一 (YAMAJI RYOICHI)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授
研究者番号：00244666
- (2) 研究分担者
()
研究者番号：
- (3) 連携研究者
()
研究者番号：