

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月15日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390027

研究課題名（和文）核内受容体による肝毒性誘発機序の統合理解と毒性予測・評価系の構築

研究課題名（英文）Understanding of the mechanism for the nuclear receptor-mediated hepatotoxicity and establishment of the prediction and evaluation system for the toxicity.

研究代表者

吉成 浩一 (YOSHINARI KOUICHI)

東北大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：60343399

研究成果の概要（和文）：本研究では、異物応答性の核内受容体 CAR および PXR について、それらの肝毒性と関連する機能について解析を行なった。その結果以下のことを明らかにした：(1)CAR はマウスおよびヒト DHCR24 遺伝子の転写を活性化する、(2)CAR はマウス肝において PPAR α シグナルの抑制因子として機能する、(3)PXR の活性化は CAR や PPAR α を介したマウス肝細胞増殖を増強する。さらに、本研究では化学物質の CAR 活性化作用評価系を構築した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have investigated the functions of nuclear receptors CAR and PXR to understand their roles in hepatotoxicity. We have found that CAR transactivates human and mouse DHCR24 genes, that CAR inhibits PPAR α -mediated transcription in mouse livers, and that PXR enhances the CAR- or PPAR α -mediated proliferation of mouse hepatocytes. We have also established a reporter assay system to screen CAR activators.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2011年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2012年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：医薬品情報・安全性学

1. 研究開始当初の背景

化学物質のヒトにおける毒性・安全性の予測を行う確立された手法はない。そのため、前臨床試験ならびにヒトでの臨床試験において、安全性が確認された医薬品でも、上市後にヒトにおいて毒性を示すことがある。

化学物質が細胞や組織、個体に対して毒性を示すには、細胞成分との相互作用が必要である。したがって、毒性物質が作用する標的

分子の同定と、標的分子の種類に基づいた既存毒性物質の分類を行なえば、標的分子に対する相互作用のスクリーニングにより新規化学物質の効率的な毒性予測が可能になると考えられる。また、標的分子の下流の細胞内シグナルを解明すれば、標的分子に対する作用から、発現しうる毒性の予測も可能になると考えられる。

核内受容体 CAR および PXR は、異物の

解毒・排泄だけでなく、より広範な生理機能を有している可能性が示されている。研究代表者らも、1) マウスでは CAR と PXR の活性化はともに肝肥大を引き起こすが、CAR は細胞周期亢進作用を示すのに対し、PXR は細胞周期抑制因子の発現を亢進すること、2) CAR はコレステロール合成関連遺伝子の発現制御に関わること、3) マウスでは、PXR 活性化物質の投与により肝の脂質代謝関連遺伝子発現プロファイルが変化すること、4) ヒト肝癌由来 HepG2 細胞では、PXR 活性化薬の処理により炎症関連遺伝子の発現プロファイルが変化すること、等を見出していた。したがって、CAR と PXR は、毒性と関連の深い脂質代謝、細胞周期および炎症シグナルにおいても機能している可能性がある。研究代表者らはさらに、発癌前駆物質や肝毒性物質の代謝活性化に関わる CYP1A1/1A2 の発現が CAR によって調節されていること、肝毒性を示す医薬品がヒト PXR を活性化することも見出していた。

2. 研究の目的

核内受容体 CAR および PXR について、これらが高発現する肝臓に着目して薬物性肝毒性に関連する両核内受容体の機能を解明し、両核内受容体活性化能評価系を利用した新規なヒトの薬物性肝毒性予測・評価系の構築を目指す。特に CAR および PXR の(1)脂質代謝、(2)細胞周期、(3)炎症シグナルにおける役割を明らかにすることを主眼においた。

3. 研究の方法

(1)脂質代謝に関する解析

① 24-デヒドロコレステロール還元酵素 (DHCR24) 遺伝子の転写調節

雄性 C57BL/6 マウスにマウス CAR (mCAR) 活性化物質である TCPOBOP (3 mg/kg) を5日間連続で投与し、肝を採取した。その後常法に従い、逆転写 PCR により肝 mRNA レベルを測定した。当研究室で既に報告したヒト CAR (hCAR) 発現アデノウイルスを感染させて hCAR 活性化物質 CITCO を処置したヒト肝細胞 (Yoshinari, *Biochem Pharmacol*, 2010) についても mRNA レベルの測定に用いた。肝サンプルからホモジネートを調製し、臨床検査キットで脂質レベルを測定した。

ヒトおよびマウス DHCR24 遺伝子のプロモーター領域を含むレポーターコンストラクトを作製し、HepG2 細胞および Hepa1-6 細胞を用いてレポーターアッセイを行なった。核内受容体発現プラスミドは当研究室で以前に作製したもの (Toriyabe, *Mol Pharmacol*, 2009; Yoshinari, *Biochem Pharmacol*, 2010)

を用いた。

ゲルシフトアッセイでは、³²P 標識したプローブと in vitro で合成した核内受容体タンパク質を反応させ、電気泳動で分離後、FLA3000 でシグナルを検出した。

② CAR と PPAR α のクロストーク

① で使用した TCPOBOP あるいは溶媒を5日間腹腔内投与したマウスの肝から調製した総 RNA (n=3) を用いて、生活習慣病研究用 12 検体 DNA マイクロアレイ (マウス用; クラボウ) を行った。定量的逆転写 PCR は①と同様に行った。

雄性 C57BL/6 マウスに 0.03% fenofibrate 含有飼料または通常飼料を与え、2週間後からそれぞれの半数のマウスに TCPOBOP (3 mg/kg) を5日間連続で投与した。最終投与24時間後に屠殺して、肝を摘出し、各種遺伝子の mRNA レベルを測定した。

hHMGS2 および mHmgcs2 のプロモーター領域を含むレポーターコンストラクトおよび CAR 変異体発現プラスミドは、PCR 等を利用して作製した。これらを HepG2 細胞に導入し、薬物処置後にレポーター活性を測定した。

ゲルシフトアッセイは①と同様の方法で行った。

GST プルダウンアッセイでは、大腸菌で発現し、精製した GST-hCAR タンパク質と in vitro で合成した hPPAR α を反応させ、グルタチオンビーズに結合したタンパク質を、抗 PPAR α 抗体で検出した。

(2) 細胞周期に関する解析

雄性 C57BL/6 マウスまたは *Pxr* 欠損マウス (Dr. Staudinger から供与) に TCPOBOP (3 mg/kg)、PCN (100 mg/kg)、Wy-14643 (150 mg/kg) または溶媒 (コーン油) を単独または同時に腹腔内投与した。投与 24 時間後または 48 時間後に、①肝臓を採取して mRNA レベルの測定、②肝組織切片の作製、または③コラゲナーゼ灌流法による初代培養肝細胞の単離を行った。Ki-67 免疫組織染色およびヘマトキシリン・エオジン染色は外部委託 (モルフォテクノロジー) で行った。

細胞周期の解析のため、マウス肝細胞を固定後、①propidium iodide による DNA 染色、または②7-aminoactinomycin D による DNA 染色および pyronin Y による RNA 染色の2重染色を行った。これをフローサイトメーターに付し、細胞周期分布を解析した。

(3) CAR 評価系構築

発現プラスミドの作製、Ym-17 細胞 (Dr. Negishi から供与) または HepG2 細胞を用いたレポーターアッセイは上述と同様の方法で行った。

4. 研究成果

(1) 脂質代謝に関する解析

①DHCR24 遺伝子の転写調節

雄性マウスに mCAR 活性化物質 TCPOBOP を投与し、肝内脂質レベルを測定した結果、肝内の総コレステロール、トリグリセリドおよび遊離脂肪酸レベルは TCPOBOP 投与によってそれぞれ 1.5 倍、3 倍および 1.5 倍に上昇した。コレステロール生合成にかかわる酵素遺伝子の肝 mRNA レベルを測定したところ、調べた 18 遺伝子のうち、*Ebp* および *Sc5d* を除く全ての遺伝子の mRNA レベルが有意に増加していた。これらのことから、少なくともマウス肝においては CAR の活性化に伴いコレステロール生合成が転写レベルで亢進する可能性が示された。

次に、CAR が直接これらの遺伝子の転写を亢進するか否かを明らかにするために、まずコレステロール生合成の最終段階を触媒する DHCR24 の CAR による発現調節機構の解析を進めた。*hDHCR24* および *mDhcr24* の転写開始点上流約 4 kb を含むレポーターコンストラクトを作製し、それぞれ hCAR または mCAR 活性化に伴うレポーター活性の変動を解析した。その結果、ヒトおよびマウス遺伝子の転写活性は CAR 活性化に伴い増加した。したがって、CAR はヒトおよびマウスにおいて DHCR24 遺伝子の転写亢進作用を有していると考えられた。

次にこの分子機構の詳細を明らかにするために、*hDHCR24* レポーターコンストラクトの欠失コンストラクトを複数種作製し、CAR 応答領域の同定を行なった。その結果、-1532 から -1445 の領域を含むコンストラクトでは CAR 依存性の転写活性化が認められたが、それ以外のコンストラクトでは活性化は認められず、この領域に CAR 応答配列が存在することが示唆された。この領域には 3 つの核内受容体結合モチーフ様の配列 (α 、 β 、 γ モチーフと命名) が見出されたことから、これらモチーフに変異を導入したレポーターコンストラクトを作製してレポーターアッセイを行なった。その結果、 γ モチーフに変異を導入することで CAR 応答性が消失したことから、CAR は γ モチーフを含む配列に結合すると考えられた。次に γ モチーフ近傍の配列をプローブとしてゲルシフトアッセイを行なったところ、 γ モチーフを 5' 側とする DR4 タイプの配列に hCAR および hRXR α ヘテロダイマーが結合することが明らかになった。

以上の結果より、CAR は、ヒト DHCR24 の -1464 から -1449 に存在する DR4 モチーフに RXR とのヘテロダイマーとして結合することで DHCR24 遺伝子の転写を活性化すると考えられた。

CAR と PXR は類似した機能を有することから、hPXR も *hDHCR24* 転写活性化作用を示すか

否か解析した。その結果、レポーターアッセイにおいて hPXR は *hDHCR24* の転写を活性化した。また、上記 DR4 モチーフに hPXR と hRXR α のヘテロダイマーが結合することが明らかとなった。

最後に初代ヒト肝細胞に hCAR をアデノウイルスにより発現させ CITCO 処置した際の *hDHCR24* mRNA レベルを測定したところ、hCAR 活性化による有意な上昇が認められた。

②CAR と PPAR α のクロストーク

CAR の脂質代謝における機能の全容を明らかにするために、TCPOBOP 投与に伴う遺伝子発現変動をマイクロアレイにより網羅的に解析した。その結果、TCPOBOP 投与により mRNA レベルが 2 倍以上となった遺伝子は 5 個、2 分の 1 以下となった遺伝子は 39 個であり、発現が抑制されている遺伝子が多数認められた。定量的逆転写 PCR 法により mRNA レベルの変動を確認した。これら発現が低下した遺伝子には *Hmgcs2* や *Acox1*、*Acat1*、*Cpt1a* など核内受容体 PPAR α の標的遺伝子が多く含まれていた。これらのことから CAR は、PPAR α による転写を抑制することで、脂肪酸代謝を負に調節している可能性が示された。

そこでマウスに fenofibrate を混餌投与し、一部のマウスには TCPOBOP も投与して、各種 PPAR α 標的遺伝子の mRNA レベルを測定した。その結果、脂質代謝に関わる上記の 4 遺伝子だけでなく、細胞周期関連遺伝子 *G0s2*、免疫反応関連遺伝子 *Vnn1*、グルコース・グリセロール代謝に関わる *Pdk4*、*Gyk* の mRNA レベルは fenofibrate 投与で増加したが、TCPOBOP 投与でコントロールマウスと同程度かそれ以下まで低下した。さらにヒト肝細胞を PPAR α リガンドの bezafibrate と hCAR リガンド CITCO で処置したところ、*HMGCS2* ではマウス肝と同様に BZF 処置で上昇した mRNA レベルが CITCO 処置で有意に低下した。*CPT1A* や *CYP4A11* においても同様の傾向が認められた。以上の結果から、活性化した CAR は PPAR α シグナルを全般的に抑制することが示唆された。

そこで次にこの分子メカニズムを明らかにするために、マウス肝とヒト肝細胞で顕著な発現変動が認められたミトコンドリア型 HMG-CoA 合成酵素 (HMGCS2) 遺伝子をモデルとして分子レベルでの解析を行なった。まず *hHMGCS2* および *mHmgcs2* のプロモーター領域を含むレポーターコンストラクトを作製し、レポーターアッセイを行なったところ、bezafibrate 処置により上昇したレポーター活性は CAR 活性化に伴い低下した。さらに、欠失および変異コンストラクトを作製して PPAR α 応答配列 (PPRE) の同定を行なった後、PPRE に変異を導入したコンストラクトで同様の実験を行なった。その結果、野生型で認

められたような薬物処置によるレポーター活性の変動は認められなかった。

グルシフトアッセイでは、hPPAR α とhRXR α ヘテロダイマーはPPREに結合したが、hCAR/hRXR α ダイマーはPPREに結合しなかった。またCARは、hPPAR α /hRXR α ダイマーのPPREへの結合には影響を与えなかったことから、CARは単純にPPAR α のPPREへの結合に競合するわけではないことが分かった。

さらに、hCAR変異体を作製してレポーターアッセイを行い、PPAR α 依存的転写の抑制に必要なCAR領域の同定を試みた。その結果、DNA結合領域を欠く変異体においても転写抑制は認められ、hCARとコアクチベーターの結合に必要なAF2ドメインを含むC末端の8塩基を欠く変異体は、PPAR α 依存的転写に対して抑制作用を示さなかった。このことから、コアクチベーターがCARとPPAR α のクロストークに関与している可能性が示された。各種コアクチベーターを強制発現し、PPAR α 依存的なhHMGCS2転写に対する影響を調べたところ、PGC1 α が最も強い転写増強作用を示した。しかし、CAR存在下では、PGC1 α による転写増強作用は顕著に抑制されることが明らかとなった。

最後に、GSTプルダウンアッセイによりhPPAR α とhCARの直接的な結合を解析した。その結果、in vitroで合成したhPPAR α はGST-hCARとは結合しなかったが、この反応にin vitroで合成したhPGC1 α を添加すると、GST-hCARとPPAR α の結合が認められたことから、hCARはhPGC1 α を介して間接的にhPPAR α と結合することが示唆された。

以上の結果から、ヒトおよびマウスの肝細胞において、CARはPGC1 α を介してPPAR α と結合することで、PPAR α -PPRE依存的な転写を抑制することが強く示唆された。

(2) 細胞周期に関する解析

核内受容体CARやPPAR α の活性化は、齧歯動物において肝細胞増殖を引き起こし、これらの活性化物質の多くは肝発がん物質として知られている。他方、CARと類似した機能を有するPXRが肝細胞増殖作用を有するか否かは明確ではない。本項目では、PXRと肝細胞増殖の関連性について解析した。

マウスにTCPOBOPとPXR活性化物質PCNを単独または併用で投与し、48時間後の肝切片について細胞増殖マーカーであるKi-67の免疫染色を行なった。その結果、TCPOBOP処置では、これまでの報告通りKi-67陽性核数が増加した。一方、PCN単独処置ではKi-67陽性核数は変化しなかった。しかしながら、TCPOBOPとPCNを併用処置すると、Ki-67陽性核数はTCPOBOP単独処置時に比べ著しく多かった。この時の細胞周期関連遺伝子*Ccnb1*のmRNAレベルを測定したところ、Ki-67

陽性核数の変化と同様の変化を示した。一方、CARやPXRの標的遺伝子である*Cyp2b10*および*Cyp3a11*では、TCPOBOPやPCNの単独処置でmRNAレベルの増加が認められたが、併用による相乗的な増加は認められなかった。

CARを介した肝細胞増殖に対するPCN処置の増強作用がPXRを介しているかを確認するために、同様の実験を*Pxr*欠損マウスを用いて行なった。その結果、PCN処置によるCAR依存的な細胞増殖の増強作用は認められなかった。

次に、PXRの活性化がCAR以外の肝細胞増殖シグナルに対しても増強作用を示すか否かを解析するために、PPAR α リガンドのWy-14643とPCNの併用処置実験を行なった。その結果、PCNの併用により、Wy-14643処置に伴うKi-67陽性核数の増加や細胞周期関連遺伝子(*Mcm2*, *Ccna2*, *Ccnb1*)のmRNAレベル増加を著しく増強した。しかし、PPAR α の標的遺伝子である*Cyp4a10*のmRNAレベルにおいては、Wy-14643処置に伴う増加に対して増強作用を示さなかった。

以上の結果から、マウス肝において、PXRの活性化は単独では肝細胞増殖作用を示さないが、CARやPPAR α 依存的な肝細胞増殖に対して増強作用を示すことが強く示唆された。また、PXRの活性化は細胞周期指標に対しては増強作用を示すが、CARやPPAR α の標的遺伝子の転写増強作用は示さなかったことから、PXRの活性化はこれら核内受容体の機能・シグナルを増強するのではなく、細胞増殖刺激に対する肝細胞の感受性を高めている可能性が考えられた。

そこで次に、細胞周期調節機構に着目してPXRの作用機序を解析した。成熟マウスの肝実質細胞は通常静止期(G0期)にいるが、CARやPPAR α の活性化に伴いG1期、S期、G2期、M期の細胞周期へと移行し、分裂する。そこで本研究ではG0期-G1期トランジションに着目した。

まず、マウスにPCNまたはTCPOBOPを処置し、48時間後に肝細胞を単離してDNA染色を行ないフローサイトメトリーで細胞周期を解析した。その結果、TCPOBOP処置では、G0/G1期細胞数の減少とS期、G2/M期細胞数の増加が認められたのに対して、PCN処置ではそのような変化は認められなかった。さらに、DNAとRNAの二重染色を行ないフローサイトメトリーによりG0期とG1期の細胞の分離を行なった。その結果、PCN処置により、G0期の細胞数が減少し、G1期の細胞数が増加することが分かった。ついで、PCNまたはTCPOBOP処置24時間後の肝サンプルを用いて、G0期からG1期への以降に関わる遺伝子のmRNAレベルを測定した。その結果、*Cdkn1b* (p27) および*Rbl2* (p130) のmRNAレベルがTCPOBOP処置だけでなくPCN処置により有意に低下し

た。さらにその低下には TCPOBOP と PCN 処置による相加・相乗効果が認められた。p27 および p130 はいずれも G0 期から G1 期への移行を負に制御することが知られており、PXR の活性化はこれら因子の発現を抑制することで、G0 期から G1 期への移行を起こしやすくしていると考えられた。

(3) 評価系構築

CAR 活性化は、薬物動態学および毒性学的に重要な指標であるが、化学物質の CAR 活性化作用を *in vitro* で効率良く簡便に評価するシステムはほとんどなかった。そこで、CAR 活性化作用評価系の開発に取り組んだ。

着目したのは、代表者が以前に樹立した V5 および His タグを C 末端に付加した mCAR

(mCAR-V5/His) を安定的に発現する HepG2 細胞株 (Ym-17 細胞) である。この細胞株では、TCPOBOP に対する応答性が比較的良いことがわかっている。実際当研究室においても、Ym-17 細胞を用いてレポーターアッセイを行ったところ、レポーター活性は TCPOBOP 処置により 10 倍程度に上昇し、mCAR のインバースアゴニストである androstanol 処置により 3 割程度までに減少した。一方、間接的な CAR 活性化物質である phenobarbital 処置では、レポーター活性の変化は認められなかった。

次に V5/His タグの効果を調べるために、野生型 hCAR または hCAR-V5/His を一過性に培養細胞に発現させてレポーターアッセイを行った。その結果、野生型 hCAR を発現させた場合には、リガンド非存在下でもレポーター活性は 10~15 倍程度に増加し、CITCO を処置しても 2 倍以下の上昇しか認められなかった。一方、hCAR-V5/His を発現させた場合には構成的なレポーター活性の上昇はほとんど認められず (2 倍以下)、CITCO 処置により 2.8 倍~5.2 倍の顕著な上昇が認められた。次に、タグの種類が影響を及ぼすか否かを調べるため、V5-His ではなく Myc-His タグを付加したタンパク質でも同様の実験を行ったところ、低い構成的な転写活性と高い CITCO 応答性が認められた。さらに、hCAR-V5/His の間接的 CAR 活性化物質に対する応答性をレポーターアッセイにより調べたところ、Ym-17 細胞と同様に phenobarbital、carbamazepin および phenytoin に対しては応答が認められなかった。以上の結果から、V5/His タグを付加することで、構成的な転写活性を抑制し、リガンドタイプの CAR 活性化物質に対する応答性を向上することができることが示された。

そこで次にこのシステムを用いて一般化学物質 176 物質のヒトおよびマウス CAR 活性化作用を調べた。その結果、hCAR 活性化物質 4 物質、mCAR 活性化物質 5 物質を同定することに成功した。これらについて用量活性相関

解析を行ったところ、hCAR 活性化物質として同定された N-phenyl-N'-iso-ropyl-p-phenylenediamine は、既知の hCAR リガンド CITCO よりも強い転写活性化作用を示した。

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 5 件)

- ① Imai J, Yamazoe Y, Yoshinari K. Novel cell-based reporter assay system using epitope-tagged protein for the identification of agonistic ligands of constitutive androstane receptor (CAR). *Drug Metab Pharmacokinet* 査読有 in press, 2013.
- ② Shizu R, Benoki S, Numakura Y, Susumu Kodama S, Miyata M, Yamazoe Y, Yoshinari K. Xenobiotic-induced hepatocyte proliferation associated with constitutive active/androstane receptor (CAR) or peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) is enhanced by pregnane X receptor (PXR) activation in mice *PLoS ONE* 査読有 8:e61802, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0061802
- ③ Araki K, Watanabe K, Yamazoe Y, Yoshinari K. Liver X receptor α bidirectionally transactivates human CYP1A1 and CYP1A2 through two cis-elements common to both genes. *Toxicol Lett.* 査読有 215: 16-24 2012. DOI:10.1016/j.toxlet.2012.09.021.
- ④ Yoshinari K, Ohno H, Benoki S, Yamazoe Y. Constitutive androstane receptor transactivates the hepatic expression of mouse Dhcr24 and human DHCR24 encoding a cholesterologenic enzyme 24-dehydrocholesterol reductase. *Toxicol Lett.* 査読有 208: 185-191 2012. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.11.003.
- ⑤ Benoki B, Yoshinari K, Chikada T, Imai J, Yamazoe Y. Transactivation of *ABCG2* through a novel cis-element in the distal promoter by constitutive androstane receptor but not pregnane X receptor in human hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 査読有 517: 123-130 2012. DOI:10.1016/j.abb.2011.10.014.

[学会発表] (計 14 件)

- ① 大塚祐多、山添康、吉成浩一、核内受容体 CAR と PPAR α の新規クロストークの機序解明、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 27 日~30 日、横浜市

- ② 志津怜太、吉成浩一、辺野喜智、山添康、Role of PXR in the xenobiotic induced hepatocyte proliferation. 日本癌学会第71回学術総会、2012年9月19日～21日、札幌市
- ③ 辺野喜智、吉成浩一、志津怜太、山添康、The identification of cell cycle-associated genes regulated by CAR but not PXR. 日本癌学会第71回学術総会、2012年9月19日～21日、札幌市
- ④ 大塚祐多、吉成浩一、山添康、核内受容体CARはPPAR α 依存的にケトン体合成経路の律速酵素であるHMGCS2の転写を抑制する、第39回日本毒性学会学術年会、2012年7月17日～19日、仙台市
- ⑤ 吉成浩一、荒木希久子、山添康、核内受容体LXR α によるヒトCYP1A1およびCYP1A2遺伝子の転写活性化、第39回日本毒性学会学術年会、2012年7月17日～19日、仙台市
- ⑥ 志津怜太、吉成浩一、辺野喜智、山添康、PXR活性化薬物の併用はCAR依存的なマウス肝細胞増殖を増強する、第39回日本毒性学会学術年会、2012年7月17日～19日、仙台市
- ⑦ 辺野喜智、吉成浩一、山添康、核内受容体CARの活性化が肝の細胞周期関連遺伝子の発現に与える影響、第39回日本毒性学会学術年会、2012年7月17日～19日、仙台市
- ⑧ 吉成浩一、今井純、山添康、ヒト活性化物質検出のための新規レポーターアッセイ系の開発、第19回HAB研究機構学術年会、2012年5月18日～19日、東京
- ⑨ 今井純、吉成浩一、山添康、Evaluation of cell-based reporter assay systems for the assessment of the species-selective ligands of constitutive androstane receptor. 日本薬物動態学会第26年会、2011年11月16日、広島市
- ⑩ 吉成浩一、化学物質の有害性を左右する核内受容体:毒性発現メカニズムの理解と有害性評価への応用を目指して、第10回日本化学工業協会 LRI 研究報告会(招待講演)、2011年8月26日、東京
- ⑪ 吉成浩一、核内受容体を介した新規なCYP3A遺伝子発現調節機構、日本薬剤学会第26年会(招待講演)、2011年5月29日、東京
- ⑫ 今井純、吉成浩一、山添康、工業化学物質のPXRおよびCAR活性化能の評価、第25回日本薬物動態学会学術年会、2010年10月7日、大宮市
- ⑬ 吉成浩一、Nuclear receptor CAR trans-activates the expression of *DHCR24* encoding a cholesterologenic enzyme, 24-dehydrocholesterol reductase, in human hepatocytes. 第9回ISSX国際会議、

- 2010年9月5日、イスタンブール(トルコ)
- ⑭ 吉成浩一、PXR活性化物質の種差プロファイリング:in vitro レポーターアッセイを用いた工業化学物質のスクリーニング、第37回日本トキシコロジー学会学術年会、2010年6月16日、宜野湾市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉成浩一 (YOSHINARI KOUICHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・准教授
 研究者番号: 60343399

(2) 研究分担者

宮田 昌明 (MIYATA MASAOKI)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号: 90239418

(3) 連携研究者

山添 康 (YAMAZOE YASUSHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号: 00112699