

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24380179

研究課題名(和文)核内受容体 P P A R を用いた臭素系難燃剤のハイスループットリスク評価

研究課題名(英文)Transactivation potencies of peroxisome proliferator-activated receptor alpha by brominated flame retardants

研究代表者

石橋 弘志 (ISHIBASHI, HIROSHI)

愛媛大学・農学部・准教授

研究者番号：90403857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：新たな残留性有機汚染物質(POPs)であるポリ臭素化ジフェニルエーテルなど臭素系難燃剤に着目し、核内受容体ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)を介した生体影響・作用機序の解明とリスク評価することを目的とした。系統学的・生態学的に重要な野生高等動物種のPPARシグナル伝達系に影響する臭素系難燃剤のハイスループットスクリーニングシステムの開発に成功し、本研究で初めて「臭素系難燃剤によるPPARシグナル伝達攪乱」という新たなシグナル毒性の作用機序の一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The present study assessed the transactivation potencies of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor (bsPPAR) by brominated flame retardants (BFRs) using an in vitro reporter gene assay. Among seven BFRs treated in a range of 2.4-50 microM concentration, three PBDEs, BDE47, 99 and 153, induced bsPPAR-mediated transcriptional activities in a dose-dependent manner. To compare the bsPPAR transactivation potencies by PBDEs, the present study estimated the perfluorooctanoic acid (PFOA) induction equivalency factors (IEFs). The order of IEFs for the PBDEs was as follows; BDE153 (IEF: 17) > BDE99 (12) > BDE47 (7.4) >> PFOA (1.0) >>> BDE100, BDE154, BDE183 and HBCDs (not activated). This is the first study in which the transactivation potencies of PPAR by PBDEs in aquatic mammals were clarified. Our study demonstrates that the PPAR-mediated response may be a useful biomarker to evaluate potential biological effects of PBDEs in wildlife.

研究分野：生態毒性学・環境分子毒性学

キーワード：残留性有機汚染物質 臭素系難燃剤 核内受容体 P P A R 環境汚染 生態系保全 リスク評価 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

有機ハロゲン化合物であるポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs) やヘキサブプロモシクロドデカン (HBCDs) などの臭素系難燃剤 (BFRs) は、電子・電気機器、建材及び繊維製品などに防燃・延焼目的で添加され、世界中で広く使用されてきた。近年、一部の BFRs は残留性有機汚染物質 (POPs) として指定され、高い学術的・社会的関心を集めている。これまで BFRs による地球規模での汚染現状を明らかにするため、化学分析による濃度分布や環境動態、さらには生物蓄積に関する研究が行われてきた。一方、BFRs による神経系、内分泌系、生殖・発生系などへの毒性影響が明らかになりつつあるが、これらは主にマウスやラットなど実験動物を用いた報告であり、野生生物を対象とした研究は欠落している。また、BFRs は環境中で難分解性、あるいは生物に対して高蓄積性を示すことから、特に食物連鎖の高次に位置する野生高等動物を対象とした生体影響評価や、その毒性作用機序に関する研究の遂行は最重要課題であると考えられる。

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) は核内受容体スーパーファミリーに属し、糖・脂質代謝に関与する種々の標的遺伝子を調節する転写因子である。哺乳動物では3種類のサブタイプ (PPAR α , β/δ 及び γ) が存在する。ペルオキシソーム増殖因子は、脂肪酸結合タンパク質、アシル CoA オキシダーゼなど脂肪酸輸送関連タンパク質やペルオキシソーム性 β 酸化酵素の発現レベルを変化させ、齧歯類では肝細胞の増殖、アポトーシスの抑制、肝腫瘍の形成などの毒性を示すことが知られている。これらの作用の発現には PPAR α の介在が必要であり、PPAR α 欠損マウスではペルオキシソーム増殖因子による肝腫瘍の発現はみられない。また、ヒト培養細胞系を用いた最近の報告では、ポリ塩化ビフェニル (PCBs) によって誘導された炎症やアテローム性動脈硬化に PPAR α が関与することが明らかとなっている。このことは、PCBs は PPAR α を起点とした情報伝達機構を攪乱し、生理機能の生体恒常性に影響することを意味する。しかしながら、PCBs と構造の類似した PBDEs などが PPAR α シグナル伝達系に与える影響を調査した研究は皆無である。

2. 研究の目的

本研究では、BFRs 汚染地域に生息する、あるいは系統学的・生態学的に重要な野生高等動物種の PPAR α シグナル伝達系に影響する BFRs をハイスループットでスクリーニングする方法を開発し、BFRs の潜在的リスク評価を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、研究代表者の他に1名の研究分担者の組織体制で実施した。現在学術的・社会的関心を集めている POPs である PBDEs や

HBCDs などの BFRs に着目し、(1) レポーター遺伝子アッセイ系による PPAR α 依存的転写活性化能の測定、(2) PPAR α 組み換えタンパク質合成のための無細胞タンパク質発現系の構築、(3) 時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) を用いた PPAR α -BFRs 間相互作用のハイスループットスクリーニング法の構築、(4) *In silico* による野生高等動物 PPAR α の立体構造予測とドッキングシミュレーションによる BFRs-PPAR α 結合特性の解析、(5) PPAR α に影響する BFRs のリスト作成とそれらの野生高等動物に対するリスク評価を行った。

4. 研究成果

(1) PPAR α 依存的転写活性化能の測定

野生高等動物としてロシアのバイカル湖に生息するバイカルアザラシ (*Pusa sibirica*) に着目し、同生物種の PPAR α を用いた *in vitro* レポーター遺伝子アッセイ系によって、単一暴露濃度による PPAR α 活性化のスクリーニングを試みた。対象とした BFRs は、これまでバイカルアザラシを含めた野生生物で蓄積・汚染の確認・報告されている主要な BFRs (BDE47, 99, 100, 153, 154, 183 及び HBCDs) を用いた。

In vitro レポーター遺伝子アッセイ系によって、BDE47, BDE99 及び BDE153 による PPAR α の活性化が見出された。また、その他の BFRs による PPAR α の活性化は確認されなかった。そこで、PPAR α の活性化が確認された3種の PBDEs について用量依存性を調査したところ、化学物質の暴露濃度に依存して PPAR α は活性化された (図 1-3)。また、得られた用量反応曲線から半数影響濃度 (EC₅₀ 値) を算出したところ、BDE47 の EC₅₀ 値は 9.6 μ M、BDE99 は 5.9 μ M、BDE153 は 4.1 μ M であり、BDE153 による PPAR α 活性化能は最も強いことが明らかとなった。

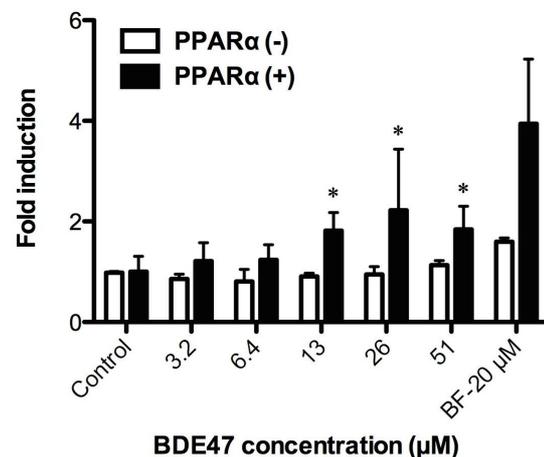


図1. BDE47によるバイカルアザラシ PPAR α の転写活性化 .BF: bezafibrate (positive control)

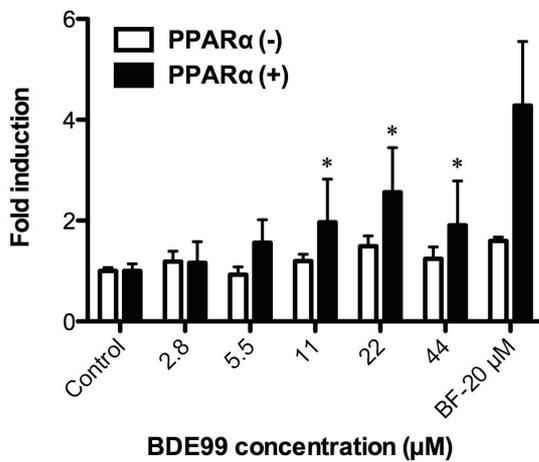


図2 .BDE99 によるバイカルアザラシ PPAR α の転写活性化 .BF: bezafibrate (positive control)

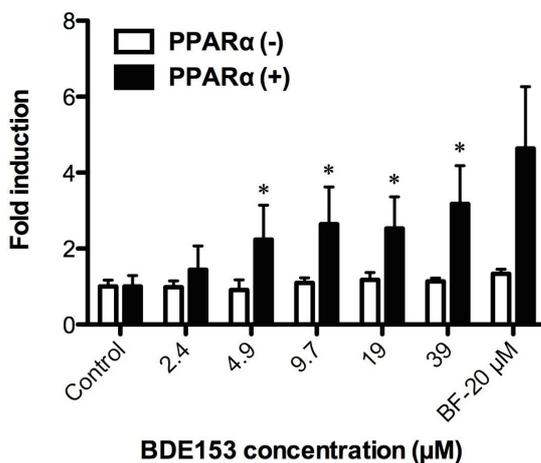


図3 .BDE153 によるバイカルアザラシ PPAR α の転写活性化 .BF: bezafibrate (positive control)

これまで我々の研究グループでは、マウス・ヒトと同様にバイカルアザラシにおいても有機フッ素化合物 (PFCs) による汚染や PPAR α 活性化を明らかにしている (Ishibashi *et al.*, 2008a; 2008b)。そこでペルフルオロオクタン酸 (PFOA) による PPAR α 活性化能を 1 (PFOA 誘導等価係数: IEF) として (Ishibashi *et al.*, 2011)、PBDEs の IEF について比較したところ、BDE153 の IEF は PFOA と比較して 17 倍高く、BDE99 は 12 倍、BDE47 は 7.4 倍高い IEF を示した (図 4)。

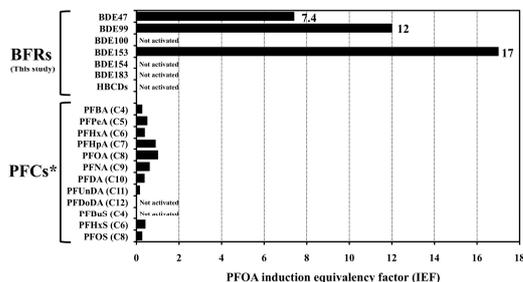


図4 . 臭素系難燃剤 (BFRs) 及び有機フッ素化合物 (PFCs) による PPAR α の転写活性化: PFOA 誘導等価係数 (IEF) の比較

以上のことから、*in vitro* 試験系により初めて PBDEs による PPAR α の活性化が明らかとなり、これら活性化能は PFCs と比較して極めて強いことが示唆された。

そこでさらに、PPAR α を活性化した PBDEs について構造活性相関解析を試みた。PPAR α を活性化した BDE47, 99 及び 153 は *ortho* 位に 2 つの臭素を有していたが、PPAR α を活性化しなかった BDE100 及び 154 は、*ortho* 位に 3 つの臭素を有していた。また、PPAR α を活性化した BDE47, 99 及び 153 間の比較では、*meta* 位の臭素数が増加するにつれて、PPAR α 活性化能も強くなる傾向がみられた。これらのことから、*ortho* 位や *meta* 位における臭素数が PPAR α 活性化能を規定している要因の一つと考えられた。

さらに PPAR α を活性化した BDE99 について、同じ IUPAC 番号の PCB99 を用いて、臭素化及び塩素化の影響を調査した。PPAR α 活性化能は両化合物で約 7 倍の差があり、臭素化 BDE99 の方が塩素化 PCB99 よりも強く PPAR α を活性化することが示唆された。

(2) PPAR α 組換えタンパク質合成のための無細胞タンパク質発現系の構築

時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) を用いた PPAR α -BFRs 相互作用のハイスループットスクリーニング法を構築するため、まず PPAR α 組換えタンパク質の合成を試みた。PPAR α のリガンド結合領域 (LBD) を pEU-E01-GST-N2 vector あるいは pEU-E01-His-N2 vector に挿入し、タンパク質発現プラスミドを作成した。次に、ENDEXT Wheat Germ Expression G/H Kit を用いて *in vitro* 無細胞タンパク質発現系により Glutathione S-transferase (GST) あるいは Histidine (His) タグ融合核内レセプター-LBD タンパク質を発現させ、Glutathione Sepharose 4B あるいは Ni Sepharose High Performance でこれらタグ融合タンパク質を精製した。精製タンパク質は SDS-PAGE で分離後、CBB 染色により精製度を確認し、Bioanalyzer (Agilent) でタンパク質濃度を定量した。その結果、*in vitro* 無細胞タンパク質発現系により、高純度の GST 及び His タグ融合 PPAR α -LBD タンパク質の合成・精製に成功した。

(3) 時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) を用いた PPAR α -BFRs 間相互作用のハイスループットスクリーニング法の構築

TR-FRET を用いたアッセイ系を構築するため、大量合成・精製した PPAR α -LBD-GST 融合組換えタンパク質をテルビウム標識抗 GST 抗体で標識し、各濃度の試験物質及び蛍光標識トレーサーとの競合反応を行った。得られた用量反応曲線から、PPAR α 組換えタンパク質との相互作用に関する試験物質の 50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。まず PPAR α アゴニストとして知られる GW0742

について試験系の構築を行ったところ、良好な用量反応曲線が得られ、IC₅₀ 値も既報と同程度を示した。そこで次に、本 TR-FRET アッセイ系を用いて臭素系難燃剤との分子間相互作用を測定した。In vitro レポーター遺伝子アッセイ系において PPAR α を活性化した BDE47、BDE99 及び BDE153 を含め全ての臭素系難燃剤は、TR-FRET アッセイ系では PPAR α -LBD タンパク質と直接的な相互作用を示さなかった。

(4) In silico による野生高等動物 PPAR α の立体構造予測とドッキングシミュレーションによる BFRs-PPAR α 結合特性の解析

In silico 系を用いて PPAR α -LBD タンパク質の立体構造モデルを構築し、臭素系難燃剤とのドッキングシミュレーション解析を試みた。BDE47、BDE99 及び BDE153 など全ての臭素系難燃剤は、PPAR α -LBD タンパク質ホモロジーモデルとは顕著な相互作用を示さず、結合ポテンシャルエネルギーは高値であった。これらのことから、本研究で評価対象とした臭素系難燃剤は、PPAR α と直接的な結合親和性を示さず PPAR α を活性化することが明らかとなり、臭素系難燃剤による新たな作用機序の可能性が示唆された。

(5) PPAR α に影響する BFRs のリスト作成とそれらの野生高等動物に対するリスク評価

これまで臭素系難燃剤による PPAR α の活性化や PPAR α を介した生体影響評価に関する研究は皆無であった。本研究により初めて「臭素系難燃剤による PPAR α シグナル伝達攪乱」という新たなシグナル毒性の作用機序の一端が明らかとなった。また、本研究で開発した PPAR α シグナル伝達系の解析手法は、臭素系難燃剤のハイスループットリスク評価系として極めて有用であり、他の環境汚染物質にも応用できるであろう。さらに、PPAR α を活性化した BDE47、BDE99 及び BDE153 は、同じく PPAR α を活性化することが知られている有機フッ素化合物よりも 7~17 倍の低濃度で影響した。このことから、バイカルアザラシ PPAR α を介した脂質代謝系などへの影響が懸念され、これらの知見は臭素系難燃剤のリスク評価において極めて重要な基礎資料となることが期待される。

<引用文献>

Ishibashi, H., Iwata, H., Kim, E.Y., Tao, L., Kannan, K., Amano, M., Miyazaki, N., Tanabe, S., Batoev, V.B. and Petrov, E.A. (2008a): Contamination and effects of perfluorochemicals in Baikal seal (*Pusa sibirica*). 1. residue level, tissue distribution, and temporal trend. *Environmental Science and Technology*, 42(7), 2295-2301.

Ishibashi, H., Iwata, H., Kim, E.Y., Tao, L., Kannan, K., Tanabe, S., Batoev, V.B. and Petrov, E.A. (2008b): Contamination and

effects of perfluorochemicals in Baikal seal (*Pusa sibirica*). 2. molecular characterization, expression level, and transcriptional activation of peroxisome proliferator-activated receptor α . *Environmental Science and Technology*, 42(7), 2302-2308.

Ishibashi, H., Kim, E.Y. and Iwata H. (2011): Transactivation potencies of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor α by perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates: Estimation of PFOA induction equivalency factors. *Environmental Science and Technology*, 45(7), 3123-3130.

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)

Tohyama, S., Miyagawa, S., Lange, A., Ogino, Y., Mizutani, T., Tatarazako, N., Katsu, Y., Ihara, M., Tanaka, H., Ishibashi, H., Kobayashi, T., Tyler, C.R., Iguchi, T.: Understanding the molecular basis for differences in responses of fish estrogen receptor subtypes to environmental estrogens. *Environmental Science and Technology*, in press, 査読有.

Miyagawa, S., Yatsu, R., Kohno, S., Doheny, B.M., Ogino, Y., Ishibashi, H., Katsu, Y., Ohta, Y., Guillette L.J.Jr., Iguchi, T.: Identification and characterization of the androgen receptor from the American alligator, *Alligator mississippiensis*. *Endocrinology*, in press, 査読有.
DOI: 10.1210/en.2015-1037

Uchida, M., Ishibashi, H., Yamamoto, R., Koyanagi, A., Kusano, T., Tominaga, N., Ishibashi, Y., Arizono, K.: Endocrine-disrupting potentials of equine estrogens equilin, equilenin, and their metabolites, in the medaka *Oryzias latipes*: in silico and DNA microarray studies. *Journal of Applied Toxicology*, in press, 査読有.
DOI: 10.1002/jat.3098

Inokuchi, A., Yamamoto, R., Morita, F., Takumi, S., Matsusaki, H., Ishibashi, H., Tominaga, T., Arizono, K.: Effects of lithium on growth, maturation, reproduction, and gene expression in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Applied Toxicology*, in press, 査読有.
DOI: 10.1002/jat.3058

Kobayashi, J., Imuta, Y., Komorita, T., Yamada, K., Ishibashi, H., Ishihara, F., Nakashima, N., Sakai, J., Arizono, K., Koga, M.: Trophic magnification of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in an estuarine food web of the Ariake

Sea, Japan. *Chemosphere*, 118, 201-206 (2015) 査読有.

DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.08.066

Inokuchi, A., Nihira, M., Minakoshi, M., Yamamoto, R., Ishibashi, H., Tominaga, N., Arizono, K.: Comparative study of the biological effects of antimicrobials, triclosan and trichlorocarbon, for *C. elegans*. *Journal of Environment and Safety*, 5(2), 95-98 (2014) 査読有.

URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/daikankyoku/5/2/5_E14RP0201/_pdf

Dau, P.T., Sakai, H., Hirano, M., Ishibashi, H., Tanaka, Y., Kameda, K., Fujino, T., Kim, E.Y. and Iwata, H.: Quantitative analysis of the interaction of constitutive androstane receptor with chemicals and steroid receptor coactivator 1 using surface plasmon resonance biosensor systems: a case study of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) and the mouse. *Toxicological Sciences*, 131(1), 116-127 (2013) 査読有.

DOI: 10.1093/toxsci/kfs288

Nakashima, S., Ji, H., Ishitobi, S., Kawazoe, S., Koga, M., Shinohara, R., Ishibashi, H., Tominaga, N. and Arizono, K.: Study of dietary phytoestrogens and estrogenic activity in pet animal diets. *Japanese Journal of Food Chemistry and Safety*, 20(1), 22-30 (2013) 査読有.

URL: <http://ci.nii.ac.jp/naid/110009603493/en>

Mol, T.L., Kim, E.Y., Ishibashi, H. and Iwata, H.: *In vitro* transactivation potencies of Black-footed albatross (*Phoebastria nigripes*) AHR1 and AHR2 by dioxins to predict CYP1A expression in the wild population. *Environmental Science and Technology*, 46(1), 525-533 (2012) 査読有.

DOI: 10.1021/es2028263

[学会発表](計 25 件)

小林淳, 小森田智大, 石橋弘志: 食物網蓄積モデルを用いた残留性有機汚染物質の生態リスク評価の検討, 第 24 回環境化学討論会, 2015 年 6 月 24 日~26 日, 札幌コンベンションセンター

前田佳貴, 小森田智大, 石橋弘志, 櫻井健郎, 小林淳: 有明海河口域における有機フッ素化合物の食物連鎖蓄積の評価, 第 24 回環境化学討論会, 2015 年 6 月 24 日~26 日, 札幌コンベンションセンター

Yamaguchi, A., Ishibashi, H., Arizono, K., Tominaga, N.: *In vivo* and *in silico* studies to evaluate the estrogenic potential of bisphenol analogs in medaka, *Oryzias latipes*, 環境ホルモン学会第 17 回研究発表会, 2014 年 12 月 9 日~10 日, 東京大学山上会館

中尾彩美, 石橋弘志, 内田雅也, 山元涼子, 小柳暁子, 草野輝彦, 富永伸明, 石橋康弘, 有蘭幸司: 医薬品プレマリン成分の

メダカに対するエストロゲン様作用, 環境ホルモン学会第 17 回研究発表会, 2014 年 12 月 9 日~10 日, 東京大学山上会館

Arizono, K., Ishibashi, H., Tominaga, N.: *In vivo* and *in silico* studies to evaluate the estrogenic effects of bisphenol analogues on medaka, Society of Environmental Toxicology and Chemistry North America 35th Annual Meeting, Vancouver, British Columbia, 9-13 November 2014

小森田智大, 小林淳, 伊牟田優希, 石原史隆, 中島尚哉, 石橋弘志, 堤裕昭: 河口域におけるポリ塩化ビフェニル(PCBs)の動態, 日本海洋学会秋季大会, 2014 年 9 月 13 日~17 日, 長崎大学文教キャンパス

小林淳, 小森田智大, 石橋弘志, 有蘭幸司, 古賀実: 有明海の河口域におけるポリ塩化ビフェニルの食物網蓄積モデルの構築と検証, 第 23 回環境化学討論会, 2014 年 5 月 14 日~16 日, 京都大学百周年記念時計台記念館, 芝蘭会館, 芝蘭会館別館

川中理可, 小林淳, 石原史隆, 櫻井健郎, 小森田智大, 石橋弘志, 有蘭幸司, 古賀実: 汽水域に棲息する多毛類のポリ塩化ビフェニルの取込み経路と体内動力学, 第 23 回環境化学討論会, 2014 年 5 月 14 日~16 日, 京都大学百周年記念時計台記念館, 芝蘭会館, 芝蘭会館別館

石原史隆, 小林淳, 小森田智大, 石橋弘志, 有蘭幸司, 古賀実: 魚類におけるポリ臭素化ジフェニルエーテルの体内分配に及ぼす代謝の影響, 第 23 回環境化学討論会, 2014 年 5 月 14 日~16 日, 京都大学百周年記念時計台記念館, 芝蘭会館, 芝蘭会館別館

伊牟田優希, 小林淳, 小森田智大, 山田勝雅, 石橋弘志, 有蘭幸司, 古賀実: 大牟田川河口域における残留性有機汚染物質の食物連鎖蓄積について, 第 23 回環境化学討論会, 2014 年 5 月 14 日~16 日, 京都大学百周年記念時計台記念館, 芝蘭会館, 芝蘭会館別館

前田佳貴, 伊牟田優希, 石原史隆, 中島尚哉, 小林淳, 小森田智大, 石橋弘志, 有蘭幸司, 古賀実: 有明海河口域における有機フッ素化合物の生物蓄積, 第 23 回環境化学討論会, 2014 年 5 月 14 日~16 日, 京都大学百周年記念時計台記念館, 芝蘭会館, 芝蘭会館別館

Hirano, M., Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K., Iwata, H.: Identification of amino acid residues critical for ligand binding and transactivation in ecdysone receptor, 環境ホルモン学会第 16 回研究発表会, 2013 年 12 月 12 日~12 月 13 日, 東京大学山上会館

Hirano, M., Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K., Iwata, H.: *In vitro* and *in silico* analyses to predict the effects of environmental chemicals through the mysid ecdysteroid receptor signaling pathway, The 33rd

International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants - Dioxin 2013, Daegu, Korea, 25-30 August 2013

石原史隆, 小林淳, 小森田智大, 中島尚哉, 伊牟田優希, 梅原亮, 石橋弘志, 有園幸司, 堤裕昭, 古賀実: 海産魚類における残留性有機汚染物質の体内分布特性, 第22回環境化学討論会, 2013年7月31日~8月2日, 東京農工大学

小林淳, 小森田智大, 中島尚哉, 石原史隆, 伊牟田優希, 梅原亮, 石橋弘志, 有園幸司, 堤裕昭, 古賀実: 有明海の河口域における残留性有機汚染物質の空間分布と分配, 第22回環境化学討論会, 2013年7月31日~8月2日, 東京農工大学

伊牟田優希, 小林淳, 小森田智大, 中島尚哉, 石原史隆, 梅原亮, 石橋弘志, 有園幸司, 堤裕昭, 古賀実: 有明海の河口域に棲息する水生生物への残留性有機汚染物質の蓄積解析, 第22回環境化学討論会, 2013年7月31日~8月2日, 東京農工大学

Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K. and Iwata, H.: Transactivation potencies of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor α by brominated flame retardants, 環境ホルモン学会第15回研究発表会, 2012年12月18日~12月19日, 東京大学山上会館

Ishibashi, H., Hirano, M., Kim, E. Y. and Iwata, H.: Binding of perfluorochemicals to PPAR α : toward establishing the linkage between the initiating event and its downstream signaling, SETAC North America 33rd Annual Meeting, Long Beach, California, USA., 11-15 November 2012

Hirano, M., Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K. and Iwata, H.: Functional analyses of the mysid ecdysteroid receptor: DNA binding ability, ligand-induced transactivation and *in silico* modeling, SETAC Asia Pacific 2012 Meeting, Kumamoto, Japan, 24-27 September 2012

[図書](計4件)

石橋弘志, 有園幸司(2014): 13.6 内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン). 健康と環境の科学(川添禎浩編, 総頁数161), 講談社, 145-151.

石橋弘志, 高本亜希子(2013): E. 化学性食中毒. 健康・栄養科学シリーズ 食べ物と健康 食品の安全(有園幸司編, 総頁数243), 南江堂, 91-93.

石橋弘志, 高本亜希子(2013): D. 食品成分の変化により生ずる有害物質. 健康・栄養科学シリーズ 食べ物と健康 食品の安全(有園幸司編, 総頁数243), 南江堂, 146-153.

Hirano, M., Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K. and Iwata, H. (2012): Homology modeling

of the mysid ecdysone receptor and docking simulation with ecdysteroids. Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry, Advanced Environmental Studies by Young Scientist, Eds., Kawaguchi, M., Misaki, K., Sato, H., Yokokawa, T., Itai, T., Tue, N. M., Ono, J. and Tanabe, S., Vol. 6, pp. 13-18. TERRAPUB.

[その他]

ホームページ等

<http://web.agr.ehime-u.ac.jp/~conse/toppage.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石橋 弘志 (ISHIBASHI, Hiroshi)

愛媛大学・農学部・准教授

研究者番号: 90403857

(2) 研究分担者

有園 幸司 (ARIZONO, Koji)

熊本県立大学・環境共生学部・教授

研究者番号: 70128148