

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 30 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25281026

研究課題名(和文) アンドロゲン/抗アンドロゲン様化学物質の胎生期・発達期曝露影響に関する総合研究

研究課題名(英文) Androgen-induced signaling and sexual differentiation of reproductive organs

研究代表者

中西 剛 (NAKANISHI, TSUYOSHI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50303988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、独自に作製した胎生期/発達期アンドロゲン暴露モデルマウスを用いて、アンドロゲンの生殖器官形成における作用点およびその発生内分泌学的意義を解明し、これらの結果を抗アンドロゲン作用が疑われている化学物質の影響評価系の構築にフィードバックすることを目的としている。このモデルマウスでは、雌性仔マウスで仮性半陰陽(内生殖器は雌性型で外生殖器は雄性型)の表現型を示した。またこの表現型の一部は、胎生期にフルタミドを投与することで改善された。この結果から、この表現型をエンドポイントすることで、生殖器官形成過程における抗アンドロゲン作用が疑われている化学物質の評価が可能になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Androgens play a major role in male sexual development. Although androgen-induced masculinization has been well studied, genuine role of androgens in reproductive development remains unclear. To study the direct effect of androgens in reproductive development, we generated a transgenic mouse that carries a transgene expressing EGFP-tagged 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 (17 $\beta$ 3E), which converts androstenedione into testosterone, based on the Cre/loxP recombination (17 $\beta$ 3ETG mouse). When 17 $\beta$ 3ETG mice were mated with Cre-expressing TG mice, testosterone and dihydrotestosterone levels in the 17 $\beta$ 3E/Cre double TG fetuses (DTG) were significantly higher than those of the 17 $\beta$ 3E single TG littermates in both male and female. Consistent with these results, female DTG has formed male reproductive tracts in the prenatal and postnatal period. These results suggest that our model mice are potential tool for investigating genuine role of androgens in reproductive development.

研究分野：分子毒性学

キーワード：アンドロゲン 性分化 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 胎生期・発達期影響 トランスジェニックマウス

## 1. 研究開始当初の背景

昨今、問題となった内分泌かく乱化学物質 (EDC) 問題においては、ホルモン作用を有すると考えられる化学物質がヒトの性分化等に影響を与える可能性が懸念されてきた。哺乳類の性分化は生殖腺が精巣や卵巣に分化する1次性決定と、生殖輸管の分化や外生殖器の形成などを誘導する2次性決定の2つのステージに分けられる。哺乳類の性分化は基本的に雌への分化が“デフォルト”であり、ここに雄化のシグナルが入ると雄に分化するが、1次性決定は性決定遺伝子である *Sry* 等の発現により誘導され、2次性決定は分化した精巣から産生されるテストステロンにより誘導される。そのため、抗アンドロゲン剤であるフルタミドを妊娠動物に投与した場合には、雄性仔個体において精巣は形成されるが2次性分化で形成される生殖器に異常が見られる。一方でエストロゲンは2次性決定がある程度進んだ段階で卵巣から産生されると考えられており、テストステロンと比較すると生殖器形成の初期段階における影響は高くないと考えられる。したがって、胎生期や発達期におけるアンドロゲンシグナルのかく乱は、エストロゲンのかく乱よりも遙かに深刻な影響を与え得ると言える。

一方で、ダイアジノンやフェニトロチオン等の登録農薬やペンタフルオロオクタン酸においては、前立腺ガン治療薬として用いられている強力な抗アンドロゲン剤のフルタミドよりも、その作用が上回る可能性が指摘されている[1]。しかしながら、抗アンドロゲン作用に関しては適切な生物試験法が存在しないことが問題とされており、前述の化学物質の抗アンドロゲン作用を適切に評価し、その作用機構を解明するためには、性分化過程におけるアンドロゲンの作用点を明確にすることが必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

胎生期/発達期におけるアンドロゲンシグナルの生理的意義を解明するには、胎仔だけにアンドロゲンを暴露して考察を容易にする必要がある。本研究では、我々が独自に作製したアンドロステンジオンをテストステロンに変換する17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素3型(17 $\beta$ -HSD3)とEGFPの融合蛋白質(17 $\beta$ 3E)をCreリコンビナーゼ(Cre)存在下で発現するトランスジェニック(TG)マウス(17 $\beta$ 3ETGマウス)を用いて、性分化過程におけるアンドロゲンの作用点の解明を試みる。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物

17 $\beta$ 3ETGマウスは、ICR系マウスと交配を行うことで系統維持をした。CAGプロモーター存在下でCreを発現するTGマウス(CAG-CreTGマウス)[2]は、大阪大学微生物病研究所の伊川正人先生より御供与頂

き、C57BL/6J系マウスで継投維持したものをを用いた。17 $\beta$ 3ETGマウスとCAG-CreTGマウスを交配させて得られた妊娠母体内には、雌雄それぞれでアンドロゲン過剰暴露胎仔(17 $\beta$ 3E+/Cre+ : DTGマウス)、非過剰暴露胎仔(17 $\beta$ 3E+/Cre<sup>-</sup> or 17 $\beta$ 3E-/Cre+ or 17 $\beta$ 3E-/Cre<sup>-</sup>)が存在するが、本検討では17 $\beta$ 3E+/Cre<sup>-</sup>を陰性対象群(STGマウス)として用いた。マウスの飼育は、温度23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、湿度50% $\pm$ 10%、明期12時間暗期12時間の明暗周期下で飼育し、水と餌は自由に摂食させ、本研究におけるすべての動物実験は、学内での承認を得た後、十分な動物愛護の配慮下で行った。

### (2) 胎生期の観察

各胎齢の胎仔を摘出し、尾からゲノムDNAを抽出してPCR法により遺伝子型の判定を行った。摘出後、胎仔を4%パラホルムアルデヒド液にて固定後、実体顕微鏡下で観察するとともに、肛門生殖結節間距離(AGD)を測定した。包皮形成の観察は、陰茎部分について薄切切片を作成した後にスライドガラスに伸展させ、ヘマトキシリン・エオシン染色を行った。その後、オイキッドにて封入し、形態観察を顕微鏡下にて行った。ウォルフ管とミュラー管の同定は、Pax2を標的分子としたwhole mount in situ hybridization(WISH)法により行った。

### (3) 出生後の観察

仔マウスの尾からゲノムDNAを抽出してPCR法により遺伝子型と遺伝的性(XX, XY)の判定を行った。経時的に体重測定を行うとともにノギスを用いて、AGDの測定を行った。6週齢で屠殺し、生殖器の形態観察を行った。

### (4) 抗アンドロゲン剤の投与

フルタミドはコーンオイルに溶解し、得られた妊娠母体に妊娠9.5日目から10mg/kg/dayを10 $\mu$ Lの用量で妊娠18.5日まで投与した。得られた胎仔および仔マウスについて、前述までの方法に従って評価を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 胎生期の生殖器形成への影響

胎生期の生殖器形成への影響を中心に検討を行った。AGDの経時的な測定を行ったところ、野生型の胎仔においては胎齢15.5日から雄で有意な伸長が見られ、明確な性差が確認できた。またXX-DTG胎仔においても、胎齢15.5日からXX-STGと比べて有意なAGDの伸長が見られ、妊娠期間中はXY-STG胎仔とほぼ同等の長さであった。さらにXX-STGにおいては胎齢18.5日ではほぼ完全に消失するはずのウォルフ管が、XX-DTGでは残存しており、包皮の形成も雄型になっていた。一方で、XY-DTGはXY-STG

と比べて、特に変化は認められなかった。これらの結果は、アンドロゲンは胎生期から内生殖器の一部と外生殖器を雄性化することを示唆していると考えられた。

### (2) 出生後の生殖器官形成への影響

胎生期からの過剰なアンドロゲン曝露が与える生殖器官形成への影響について、出生後を中心に検討を行った。AGD の経時的な測定を行ったところ、XX 野生型仔マウスでは出生直後からほとんど伸長が見られなかったのに対し、XY 野生型仔マウスでは伸長が見られ、42 日齢まで日を追うごとにその差が大きくなった。一方で XX-DTG 仔マウスの AGD は、出生直後から 20 日齢までは XY 野生型仔マウスと同様の伸長性を示したが、それ以降はほとんど伸長を示さなかった。XY-DTG 仔マウスの AGD は野生型とほぼ同様の伸長性であった。またこれらのマウスにおいて、野生型-DTG 間および XX-XY 間で体重増加の差は見られなかった。さらに 42 日齢における内生殖器について観察したところ、XY-DTG 仔マウスでは特に変化は認められなかったが、XX-DTG 仔マウスでは陰茎の形成の他、精巣上体および輸精管様の組織が認められた。これらの結果から、胎生期からのアンドロゲン高曝露は、XX 仔マウスに対して雌性仮性半陰陽の症状を誘導することが示された。

### (3) 抗アンドロゲン剤投与の影響

前項までで確認された生殖器官形成異常に対する抗アンドロゲン剤（フルタミド）の影響について検討を行った。胎生期における AGD の経時的な測定を行ったところ、XY-STG 胎仔ではフルタミド処理により AGD が XX-STG 胎仔レベルまで減少した。また同様に XX-DTG 胎仔においても、アンドロゲン曝露による伸長が XX-STG 胎仔レベルまで抑制された。さらにアンドロゲン高産生の XX-DTG 胎仔では胎齢 18.5 日でほぼ完全に消失するはずのウォルフ管が残存していたが、フルタミド処理によりこの残存が完全にキャンセルされ、雌型の生殖輸管形成を示した。一方で、XY 胎仔では XX 胎仔で影響が認められたフルタミド処理を行っても、STG および DTG とともにウォルフ管の形成が維持されており、雄型の生殖輸管形成を示した。これらの結果から、DTG 胎仔で認められた AGD の伸長やウォルフ管の維持は、アンドロゲンに依存していることが示された。しかし、ウォルフ管については XY 胎仔で形成を完全に抑制できなかったことから、アンドロゲン以外の因子がその形成に関わっている可能性も示唆された。

### <引用文献>

① 環境省・平成 23 年度 第 2 回 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会資料。

② Hiroyuki Matsumura, Hidetoshi Hasuwa, Naokazu Inoue, Masahito Ikawa, Masaru Okabe: Lineage-specific cell disruption in living mice by Cre-mediated expression of diphtheria toxin A chain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 321, 2004, 275-279.

### 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 11 件)

1. Zhaobin Zhang, Ying Hu, Jilong Guo, Tong Yu, Libei Sun, Xuan Xiao, Desheng Zhu, Tsuyoshi Nakanishi, Youhei Hiromori, Junyu Li, Xiaolin Fan, Yi Wan, Siyu Cheng, Jun Li, Xuan Guo, Jianying Hu: Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice. *Nature Communications*. 8, 2017, 14585. (査読有)
2. Al-Sayed Al-Soudy, Tsuyoshi Nakanishi, Seiya Mizuno, Yoshikazu Hasegawa, Hossam H. Shawki, Megumi C. Katoh, Walaa A. Basha, Abdelaziz E. Ibrahim, Hany A. El-Shemy, Hiroyoshi Iseki, Atsushi Yoshiki, Youhei Hiromori, Hisamitsu Nagase, Satoru Takahashi, Hisashi Oishi, Fumihiro Sugiyama: Germline recombination in a novel Cre transgenic line, Pr13b1-Cre mouse. *Genesis*. 54, 2016, 389-397. (査読有) DOI:<http://dx.doi.org/10.1002/dvg.22944>.
3. Youhei Hiromori<sup>1</sup>, Akiko Ido, Akira Aoki, Tomoki Kimura, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Ligand activity of group 15 compounds possessing triphenyl substituent for the RXR and PPAR $\gamma$  nuclear receptors. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 39, 2016, 1596-1603. (査読有) DOI:<http://doi.org/10.1248/bpb.b16-00186>
4. Akira Aoki, Kohei Fujitani, Kohei Takagi, Tomoki Kimura, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Male hypogonadism causes obesity associated with impairment of hepatic gluconeogenesis in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 39, 2016, 587-592. (査読有) DOI:<http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b15-00942>
5. Youhei Hiromori, Hiroki Yui, Jun-ichi

- Nishikawa, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 155 2016, 190-198. (査読有)  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.010>
6. Youhei Hiromori, Akira Aoki, Jun-ichi Nishikawa, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Transactivation of the human retinoid X receptor by organotins: use of site-directed mutagenesis to identify critical amino acid residues for organotin-induced transactivation. *Metallomics*. 7, 2015, 1180-1188. (査読有)  
DOI:<http://dx.doi.org/10.1039/C5MT00086F>
  7. Hong Zhang, Zhaobin Zhang, Tsuyoshi Nakanishi, Yi Wan, Youhei Hiromori, Hisamitsu Nagase, Jianying Hu: Structure-dependent activity of phthalate esters and phthalate monoesters binding to human constitutive androstane receptor. *Chemical Research in Toxicology*. 28, 2015, 1196-1204. (査読有)  
DOI:<http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00028>
  8. Shusaku Harada, Youhei Hiromori, Shota Nakamura, Kazuki Kawahara, Shunsuke Fukakusa, Takahiro Maruno, Masanori Noda, Susumu Uchiyama, Kiichi Fukui, Jun-ichi Nishikawa, Hisamitsu Nagase, Yuji Kobayashi, Takuya Yoshida, Tadayasu Ohkubo, Tsuyoshi Nakanishi: Structural basis for PPAR $\gamma$  transactivation by endocrine-disrupting organotin compounds. *Scientific Reports*. 5, 2015, 8520. (査読有)  
DOI:<http://dx.doi.org/10.1038/srep08520>
  9. Shunji Imai, Maki Tokumoto, Yasuyuki Fujiwara, Akiko Honda, Tatsuya Hasegawa, Yoshiyuki Seko, Jin-Yong Lee, Hisamitsu Nagase, Masahiko Satoh: Gene expression differences in the duodenum of 129/Sv and DBA/2 mice compared with that of C57BL/6J mice. *Journal of Toxicological Sciences*. 39, 2014, 173-177. (査読有)  
DOI: <http://doi.org/10.2131/jts.39.173>
  10. Juliana Gutierrez-Mazariegos, Eswar Kumar Nadendla, Daniela Lima, Keely Pierzchalski, Jace W. Jones, Maureen Kane, Jun-Ichi Nishikawa, Youhei Hiromori, Tsuyoshi Nakanishi, Miguel M. Santos, L. Filipe C. Castro, William Bourguet, Michael Schubert, Vincent Laudet: A mollusk retinoic acid receptor (RAR) ortholog sheds light on the evolution of ligand binding. *Endocrinology*. 155, 2014, 4275-4286. (査読有)  
DOI:<http://doi.org/10.1210/en.2014-1181>
  11. Akiko Honda, Chiho Watanabe, Minoru Yoshida, Hisamitsu Nagase, Masahiko Satoh: Microarray analysis of neonatal brain exposed to cadmium during gestation and lactation. *Journal of Toxicological Sciences*. 38, 2013, 151-153. (査読有)
- [学会発表] (計 38 件)
1. 中西 剛 (招待講演): *In vivo* イメージングを用いたエストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 27 日, 東北大学 (宮城県・仙台市)
  2. 玉井 一輝, 恩田 将成, 中西 剛, 永瀬 久光: 外生殖器形成における胎生期エストロゲン作用の生理的意義の解明, 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2016, 2016 年 10 月 30 日, 長良川国際会議場・岐阜都ホテル (岐阜県・岐阜市)
  3. 古川 誠之, 堀部 一晃, 志水 真也, 中西 剛, 永瀬 久光: エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築, フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 10, 11 日, 昭和大学 (東京都・品川区)
  4. 荒川 脩平, 廣森 洋平, 安田 賢人, 中西 剛, 永瀬 久光: 胎盤内分泌系機能に対するプロポリスの影響およびその分子機構に関する検討, フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 10, 11 日, 昭和大学 (東京都・品川区)
  5. 松田 健志, 青木 明, 中西 剛, 永瀬 久光: マウス子宮におけるトリフェニルスズのエストロゲンシグナル増強作用, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016 年 7 月 1 日, ウィンクあいち (愛知県・名古屋市)
  6. Motoshi Furukawa, Kazuaki Horibe, Shinya Shimizu, Kazuki Tamai, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Development of novel *in vivo* estrogen-like effects screening assay using estrogen reporter "E-Rep" mice, 2016 ICCA-LRI and NIHS Workshop, June 15, 2016, Awaji

- (Japan)
7. 廣森 洋平, 青木 明, 西川 淳一, 中西剛, 永瀬 久光: 有機スズ化合物およびレキシノイドの RXR 転写活性化における必須アミノ酸部位の検討, 日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 2015, 2015 年 11 月 1 日, 金城学院大学 (愛知県・名古屋市)
  8. 高木 康平, 藤谷 航平, 青木 明, 中西剛, 永瀬 久光: 抗アンドロゲン剤ばく露による肝臓の糖代謝異常を伴う脂肪蓄積の亢進, フォーラム 2015: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2015 年 9 月 17 日, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)
  9. Akira Aoki, Kohei Takagi, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Anti-androgenic effects induce obesity associated with impairment of hepatic gluconeogenesis in mice. 51st Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2015), September 15, 2015, Porto (Portugal)
  10. 廣森 洋平, 青木 明, 西川 淳一, 中西剛, 永瀬 久光: 有機スズ化合物およびレチノイドの RXR 転写活性化における必須アミノ酸部位の検討, 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会, 2015 年 8 月 27 日, 名古屋国際センター (愛知県・名古屋市)
  11. 中西剛, 廣森 洋平, 原田 秀作, 中村 昇太, 西川 淳一, 吉田 卓也, 永瀬 久光: 有機スズ化合物とヒト PPAR $\gamma$  の結合様式の解明, 第 26 回日本微量元素学会学術集会, 2015 年 7 月 4 日, 北海道大学 (北海道・札幌市)
  12. 廣森 洋平, 由井 洋樹, 中西剛, 永瀬久光: ヒト胎盤における有機スズ化合物のプロゲステロン産生への影響, 第 61 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 2015 年 7 月 4 日, 名古屋市立大学 (愛知県・名古屋市)
  13. 中西剛 (招待講演): 有機スズ化合物の核内受容体を介した免疫抑制作用, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2015 年 7 月 1 日, 石川県立音楽堂 (石川県・金沢市)
  14. Tsuyoshi Nakanishi (Invited speaker): Organotin-induced endocrine disruption in human placenta via nuclear receptor signaling. 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015), June 24, 2015, Jeju (Korea)
  15. 松田 健志, 大塚 佑基, 青木 明, 中西剛, 永瀬 久光: 成熟期マウスの性腺機能によるトリフェニルスズの毒性発現性修飾, 日本薬学会 第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)
  16. 大塚 佑基, 青木 明, 中西剛, 永瀬久光: 卵巣機能による TPT 毒性発現修飾, 第 4 回メタロミクス研究フォーラム, 2014 年 11 月 7 日, 武蔵野大学 (東京都・西東京市)
  17. Tsuyoshi Nakanishi (Invited speaker): *In vivo* profiling of potential estrogenic action induced by royal jelly in female using estrogen reporter (E-Rep) mice. The First Congress of the International Federation of Apitherapy and the VII-th. of the Romanian Apitherapy Society, October 18, 2014, Brasov (Romania)
  18. 青木 明, 大塚 佑基, 中西剛, 永瀬久光: 有機スズ化合物の毒性発現に対する Major Urinary Protein1 の影響, フォーラム 2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2014 年 9 月 19, 20 日, つくば国際会議場 (茨城県・つくば市)
  19. 廣森 洋平, 酒井 紀行, 小林 亮, 上代 大地, 中西剛, 永瀬久光: トリフェニルスズの全身免疫系に対する加齢化促進作用の検討, 第 21 回日本免疫毒性学会学術年会, 2014 年 9 月 11 日, 徳島文理大学 (徳島県・徳島市)
  20. Tsuyoshi Nakanishi, Youhei Hiromori, Jun-ichi Nishikawa, Hisamitsu Nagase: Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. 50th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2014), September 8, 2014, Edinburgh (UK)
  21. 青木 明, 大塚 佑基, 中西剛, 永瀬久光: TPT の成熟期雌性マウスにおける 28 日間反復経口投与毒性試験と卵巣機能による毒性発現修飾, 第 25 回日本微量元素学会学術集会, 2014 年 7 月 4 日, 岡山大学 (岡山県・岡山市)
  22. 廣森 洋平, 中西剛, 永瀬久光 (招待講演): 核内受容体を介した有機スズ化合物の毒性, 第 41 回日本毒性学会学術年会, 2014 年 7 月 4 日, 神戸コンベンションセンター (兵庫県・神戸市)
  23. 中西剛 (招待講演): 脳の性分化と胎生期エストロゲンシグナル, 第 41 回日本毒性学会学術年会, 2014 年 7 月 3 日, 神戸コンベンションセンター (兵庫県・神戸市)
  24. 桑山 隼, 廣森 洋平, 西川 淳一, 中西剛, 永瀬久光: 酵母 two-hybrid 法を用いたヒトおよびマウス PXR アゴニスト活性評価系の構築, 第 41 回日本毒性学会学術年会, 2014 年 7 月 2 日, 神戸コンベンションセンター (兵庫県・神戸市)
  25. Akira Aoki, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: The roles of major urinary protein 1 as a regulator

- for adipocyte differentiation in mice. 6th International Congress of Endocrinology and the Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, June 23, 2014, Chicago (USA)
26. 西岡 康, 伊師 賢樹, 中西 剛, 永瀬 久光 (招待講演): アンドロゲンはどこまで性分化を制御できるのか? - 化学物質の抗アンドロゲン作用評価系構築に向けて -, 日本薬学会 第 134 年会, 2014 年 3 月 30 日, 熊本大学 (熊本県・熊本市)
  27. 中西 剛, 松田 達弥, 西岡 康, 永瀬 久光: 胎仔における diethylstilbestrol の蓄積性とエストロゲンシグナルかく乱作用, 第 18 回日本生殖内分泌学会学術集会, 2013 年 12 月 7 日, シェーンバッハ・サボー (東京都・千代田区)
  28. 志水 真也, 吉川 紘, 西岡 康, 伊師 賢樹, 中西 剛, 永瀬 久光: 高感度 *in vivo* エストロゲン活性評価系の構築とローヤルゼリーのエストロゲン活性評価, 第 4 回岐阜薬科大学機能性健康食品 (蜂産品) 研究講演会, 2013 年 11 月 30 日, グランヴェール岐山 (岐阜県・岐阜市)
  29. 中西 剛 (招待講演): 胎生期エストロゲンシグナルと性分化, 第 32 回関西生殖発生毒性フォーラム, 2013 年 10 月 19 日, 明治安田生命大阪御堂筋ビル (大阪府・大阪市)
  30. 藤谷 航平, 青木 明, 大塚 佑基, 中西 剛, 永瀬 久光: アンドロゲンの糖・脂質代謝制御におけるリポカリンファミリー分子 MUP1 の役割, フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 14 日, 九州大学 (福岡県・福岡市)
  31. 志水 真也, 吉川 紘, 西岡 康, 中西 剛, 永瀬 久光: エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたローヤルゼリーのエストロゲン活性評価, フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 13, 14 日, 九州大学 (福岡県・福岡市)
  32. 伊師 賢樹, 西岡 康, 中西 剛, 永瀬 久光: アンドロゲン高産生マウスを用いた胎生期生殖器形成の解析, フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 13 日, 九州大学 (福岡県・福岡市)
  33. 伊師 賢樹, 西岡 康, 中西 剛, 永瀬 久光: アンドロゲン高産生マウスにおける生殖器形成の解析 (第 1 報) ~ 胎生期の検討 ~, 第 53 回日本先天異常学会学術集会, 2013 年 7 月 21 日, 千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市)
  34. 西岡 康, 伊師 賢樹, 中西 剛, 永瀬 久光: アンドロゲン高産生マウスにおける生殖器形成の解析 (第 2 報) ~ 出生後の検討 ~, 第 53 回日本先天異常学会

- 学術集会, 2013 年 7 月 21 日, 千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市)
35. Tsuyoshi Nakanishi, Ichiro Yoshida, Hiroshi Yoshikawa, Sho Kitamura, Hisamitsu Nagase: *In vivo* profiling of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced estrogenic/anti-estrogenic action in female using estrogen reporter (E-Rep) mice. 13th International Congress of Toxicology (ICTXIII), July 2, 2013, Seoul (Korea)
  36. Hiroki Yoshioka, Youhei Hiromori, Akira Aoki, Tomoki Kimura, Yoshiaki Fujii-Kuriyama, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Possible aryl hydrocarbon receptor-independent pathway 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced antiproliferative response in human breast cancer MCF-7 cells. 13th International Congress of Toxicology (ICTXIII), July 2, 2013, Seoul (Korea)
  37. 志水 真也, 吉川 紘, 西岡 康, 中西 剛, 永瀬 久光: エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたローヤルゼリーのエストロゲン活性評価, 第 40 回日本毒性学会学術年会, 2013 年 6 月 17 日, 幕張メッセ (千葉県・千葉市)
  38. 松田 達弥, 吉川 紘, 西岡 康, 中西 剛, 永瀬 久光: 胎仔における Diethylstilbestrol の蓄積性とエストロゲンシグナルかく乱作用, 第 40 回日本毒性学会学術年会, 2013 年 6 月 17 日, 幕張メッセ (千葉県・千葉市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.gifu-pu.ac.jp/info/organization/list/eisei/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中西 剛 (NAKANISHI TSUYOSHI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号: 50303988

### (2) 研究分担者

永瀬久光 (NAGASE HISAMITSU)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 40141395