

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：25293031

研究課題名(和文) 化学物質の胎生期エストロゲンシグナル修飾が与える脳神経系構築及び行動への影響

研究課題名(英文) Estrogen-induced neural signaling and behavioral development

研究代表者

永瀬 久光 (NAGASE, HISAMITSU)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40141395

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)：本研究では、独自に作製してきた胎生期エストロゲン過剰暴露モデルマウス(ArETGマウス)やエストロゲン応答レポーターマウスを用いて、脳の性分化における胎生期エストロゲンシグナルの神経内分泌学的意義や行動学的意義を解明することで、エストロゲン様化学物質の胎生期暴露における発達神経毒性発現機構の解明とリスクアセスメントへのフィードバックを行うことを目的としている。検討の結果、これまでマウスの脳の性分化における臨界期は出生以降とされてきたが、雌性ArETGマウスでは脳の組織構造や行動が雄化、または脱雌化していたことから、マウス脳の性分化は、既に胎生期から始まっていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The neural mechanism controlling sexual behavior in mice are sexually differentiated by the actions of sex steroids during the critical periods. However the physiological significance of fetal estrogen effects on the sexually dimorphic behavior remain poorly unknown. To study the direct effect of estrogen exposure in the fetal period on the sexually dimorphic behavior, we generated a transgenic mouse expressing EGFP-tagged aromatase, which converts androgen to estrogen, specifically in the placenta under the control of murine placental lactogen 2 promoter. Mice normally cannot produce estrogen in the placenta because lack of placental aromatase, but ArE-TG mice can produce estrogen in the placenta and are exposed to excessive estrogens from the placenta in the fetal periods. As a result, we found estrogen responsive positive cells in sexually dimorphic nucleus of fetal brain. Our findings suggest that the prenatal actions of estrogen may be involved in the sexually dimorphic behavior.

研究分野：毒性学

キーワード：エストロゲン 性分化 脳 胎生期影響 臨界期

1. 研究開始当初の背景

性分化には生殖器の性分化と脳の性分化がある。性分化のステージは、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、外生殖器の形成および脳の性分化を誘導する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。生殖器の1次性決定で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。一方でエストロンやエストラジオールは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重要度は高くないとされている。これに対し、脳の性分化は性染色体には依存せず、分化した生殖腺（精巣）から2次性決定時に分泌されるテストステロンにより誘導される。このことは性染色体が **XX** 型の個体にテストステロンを投与すると脳が雄化したり、逆に **XY** 型の個体を去勢すると脳が雌化することからも明らかである。またテストステロンが脳の性分化に影響を与えるのは、胎生期や発達期のごく限られた時期（臨界期）だけであり、これ以外の時期に作用しても脳の性分化には影響を与えない。しかし脳の性分化においては、アンドロゲンシグナルに加え、エストロゲンシグナルも大きく関わっている可能性が示唆されている。特に齧歯類の脳では、血液脳関門を通過したテストステロンが脳内のアロマトラーゼにより **E2** に変換され、これが雄化の引き金を引いているとされている（アロマトラーゼ仮説）。したがって胎生期のエストロゲン様化学物質の作用点は、生殖器形成よりもむしろ脳に焦点を置いて検討すべきであると考えられる。

一方で昨今、問題となった内分泌かく乱化学物質問題においては、一部の化学物質が微弱なエストロゲン様作用しか示さないにも関わらず、胎生期に暴露すると一日許容摂取量 (ADI) よりも低い用量で脳神経系に影響を与える可能性がマウス等の動物実験により懸念されている。しかし現在のところ、脳の性分化の臨界期はマウスでは出生以降とされており [1]、この定説からするとマウスでは胎生期にエストロゲン様化学物質に暴露しても、胎仔脳に対する直接的な影響はないということになる。

2. 研究の目的

既に我々は、胎盤特異的プロモーター制御下でアロマトラーゼと **EGFP** の融合蛋白質 (**ArE**) を胎盤特異的に発現させたトランスジェニック (**ArETG**) マウスを作製し、母体への影響を最小限に留め、胎児にのみ高濃度のエストロゲンを暴露できる胎生期エストロゲン暴露モデル系を構築している。本研究

ではこの **ArETG** 仔マウスと独自に作製したエストロゲンシグナル応答性の **E-Rep** マウスを用いて、胎生期エストロゲン暴露仔マウスの繁殖期における性依存的行動や社会的行動性等への影響、及び脳の性特異的神経核（性的二型核）形成への影響を検討することで、胎生期のエストロゲンシグナル依存的に規定される行動や脳の組織形成部位を同定する。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

ArETG マウスは、**BALB/c** 系マウスと戻し交配を行った **F7~F10** 世代のマウスを用いた。**E-Rep** マウスは、**ICR** 系マウスと交配して系統維持を行っているものを使用した。**ArE/E-Rep-TG** マウスは、**ArETG** マウスと **E-Rep** マウスを交配して得られたものを使用した。マウスの飼育は、温度 $23 \pm 2^\circ \text{C}$ 、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、「岐阜薬科大学動物飼育・動物実験委員会」と「岐阜薬科大学バイオセーフティー委員会」の承認を得た後、十分な動物愛護の配慮下で行った。

(2) 脳組織の組織学的解析

12 週齢のマウスから脳を摘出し、4% パラホルムアルデヒド液にて固定後、**OTC** コンパウンドを用いて包埋し、凍結ブロックを作製した。クライオスタットを用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、クレシルバイレット染色を行った。性的二型核の体積および神経細胞数の測定は、**CCD** カメラに接続した光学顕微鏡で得られた顕微鏡写真デジタル画像を画像ソフトウェア使用して測定した。

(3) 攻撃行動試験

性腺を摘出して一週間馴化させた後に、テストステロンプロピオネートカプセルを背部に埋め込んだ。カプセル投与後 3、6、9 日後に、嗅球を除去したサンドバッグマウスに対する攻撃行動を 15 分間観察することで評価した。

(4) 性行動試験

雌性マウスの性腺を摘出して一週間馴化させた後に、安息香酸エストラジオール (**EB**) を背部に背部皮下に 1 日 1 回 3 日間投与した。最終投与日にはプロゲステロンも同時に投与し、その 4~6 時間後に雄性マウスに対する 30 分間の性行動試験を行った。

(5) 脳におけるエストロゲンシグナルの検出

ArETG マウスと **E-Rep-TG** マウスを交配させて得られた妊娠マウスについて、胎齢 18 日で胎仔の脳を摘出し、4% パラホルムアル

デヒド液にて固定後、パラフィン包埋を行った。ミクロトームを用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、抗 myc タグ抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。陽性細胞数の測定は、CCD カメラに接続した光学顕微鏡で得られた顕微鏡写真デジタル画像を画像ソフトウェア使用して測定した。

4. 研究成果

(1) 胎生期エストロゲン暴露が成熟期の性的二型核の形成に与える影響

脳の形態学的に性差を示す神経核（性的二型核）の形成に与える胎生期エストロゲンシグナルの影響を検討するために、繁殖期の ArETG 雌雄マウスの性的二型核について形態学的解析を行った。マウスの代表的な性的二型核である前腹側脳室周囲核や分界条床核の組織像を検討したところ、雌性 ArETG マウスの前腹側脳室周囲核の神経核の大きさ（容積）、構成ニューロン数が雄様に変化していた。

(2) 胎生期エストロゲン暴露が繁殖期の攻撃行動に与える影響

アンドロゲン誘導性の攻撃行動の解析を行った。通常の雄性マウス（雄型の脳）はアンドロゲン依存的に攻撃性が増すが、雌性マウス（雌型の脳）ではそのような反応が見られない。雄性 ArETG マウスでは、雄性野生型 (WT) マウスと比較して特に変化は認められなかったが、雌性 ArETG マウスにアンドロゲンを投与すると、雌性 WT マウスと比較して攻撃行動が有意に上昇した。これらの結果は、雌性 ArETG マウスでは脳が一部雄化している可能性が考えられた。

(3) 胎生期エストロゲン暴露が繁殖期の性特異的行動に与える影響

雌性マウスについて、性行動の解析を行った。雄性 ArETG マウスの性行動は、雄性 WT マウスと比較しても特段の違いは認められなかった。一方で雌については、繁殖期に性腺を取り除いても、エストロゲンとプロゲステロン投与により発情して雄を受け入れる性行動が認められる。しかし雌性 ArETG マウスにおいては受け入れ行動がほとんど認められず、行動の脱雌化が認められた。

(4) 胎生期の脳におけるエストロゲンシグナルの検出

ArETG マウスと E-Rep マウスを交配させて得られる ArE/E-Rep-TG マウスを用いて、胎生期の脳におけるエストロゲンシグナル伝達について性的二型核を中心に詳細な解析を行った。その結果、エストロゲンシグナルに対して胎生期から性的二型性を示す部位が存在することが明らかとなり、また雌性 ArETG 胎子の脳では雄型のパターンを示すことが確認された。さらに合成エストロゲ

ンであるジエチルスチルベステロールをエストロゲンレポーター妊娠マウスに投与した際にも、胎子脳でエストロゲンシグナルが確認された。このことから、脳の性分化の臨界期は既に胎生期から始まると考えられるとともに、妊娠期において外来的にエストロゲン様化学物質に曝露された際にも、脳の性分化に影響がおよぶ可能性が示唆された。

<引用文献>

① NJ MacLusky, F Naftolin: Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 20, 1981,1294-1302

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 10 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, Fumihiko 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, Akiko Ido, Akira Aoki, Tomoki Kimura, Hisamitsu Nagase, Tsuyoshi Nakanishi: Ligand activity of group 15 compounds possessing triphenyl substituent for the RXR and PPAR γ 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. Tomoki Kimura, Akira Onodera, Fumika Okumura, Tsuyoshi Nakanishi, Norio Itoh: Chromium (VI)-induced transformation is enhanced by Zn deficiency in BALB/c 3T3 cells. *Journal of Toxicological Sciences*. 39, 2014, 173-177. (査読有)
DOI: <http://doi.org/10.2131/jts.40.383>
 7. 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 γ transactivation by endocrine-disrupting organotin compounds. *Scientific Reports*. 5, 2015, 8520. (査読有)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep08520>
 8. 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>
 9. 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>
 10. 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 34 件)
1. 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, 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)
 2. 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, 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. 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エースのエストロゲンシグナルかく乱作用, フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 11 日, 昭和大学 (東京都・品川区)
 4. 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, フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 11 日, 昭和大学 (東京都・品川区)
 5. 橋田 裕佳, 松田 達弥, 玉井 一輝, 中西 剛, 永瀬 久光: マウス脳の性分化における胎生期エストロゲンシグナルの生理学的意義の解明, 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)
 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. 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と脂肪肝の誘発, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 27 日, パシフ

- イコ横浜 (神奈川県・横浜市)
8. Akiko Ido, Miki Niikawa, Shinji Ishihira, Yoshinari Sawama, Tsuyoshi Nakanishi, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki, Hisamitsu Nagase: Practical Remediation of the PCB-contaminated soils. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), December 16, 2015, Honolulu (USA)
 9. Tsuyoshi Nakanishi, Youhei Hiromori, Shusaku Harada, Shota Nakamura, Susumu Uchiyama, Hisamitsu Nagase, Takuya Yoshida: Structural basis for PPAR γ transactivation by endocrine-disrupting organotin compounds. The international Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH 2015), October 20, 2015, Dubrovnik (Croatia)
 10. 青木 明, 松田 健志, 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, 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)
 11. 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)
 12. 橋田 裕佳, 松田 達弥, 西岡 康, 青山博昭, 中西 剛, 永瀬 久光: マウスの脳性分化における胎生期エストロゲン応答性の性的二型性についての検討, 第55回日本先天異常学会学術集会, 2015年7月26日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. 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)
 25. 大塚 佑基, 青木 明, 中西 剛, 永瀬 久

- 光：成熟期雌性マウスにおけるトリフェニルスズの毒性試験，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）
26. 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，シェーンパッハ・サボー（東京都・千代田区）
27. 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）
28. 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）
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36回 星薬科大学大学院 研究科助手会・大学院自治会 合同公開セミナー，2013年10月12日，星薬科大学（東京都・品川区）
30. 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）
31. 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)
32. 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)
33. 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）
34. 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/ist/eisei/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

永瀬久光 (NAGASE HISAMITSU)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40141395

(2)研究分担者

中西 剛 (NAKANISHI TSUYOSHI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50303988