

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24310050

研究課題名(和文) エストロゲン様化学物質影響評価のための細胞内新規シグナル伝達経路の解明

研究課題名(英文) The analysis of a novel intracellular signaling pathway to evaluate estrogenic chemicals

研究代表者

木山 亮一 (Kiyama, Ryoiti)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・上級主任研究員

研究者番号：00240739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、エストロゲン刺激に伴って細胞内で進むゲノミック経路とは異なる新たなエストロゲン応答カスケードによるシグナル伝達について、シグナル伝達に関わるエストロゲン応答遺伝子の関与を明らかにするとともに、それらが関与する細胞増殖や細胞運動などが関わる生理機能や性分化などを指標にして新規カスケードについて解析を行った。さらに、そのようなエストロゲン様応答をする天然物由来化合物を明らかにして、エストロゲン製剤や機能性食品などへの応用に関する研究を進めた。

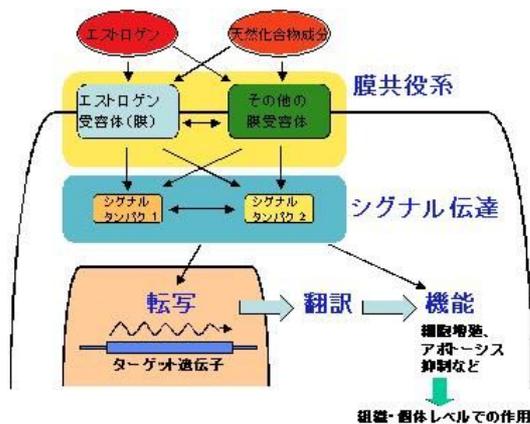
研究成果の概要(英文)：We analyzed a novel estrogen responsive non-genomic pathway, which is different from the conventional genomic pathway, by focusing on the intracellular signaling pathways and its relationship with cell functions, such as cell growth and movement, and cell physiology, such as sexual differentiation. We found a new estrogenic signaling cascade, which does not involve cell proliferation, from the analysis of natural products, and based on the information obtained, we pursued applications of new estrogenic chemicals for development of pharmaceuticals and production of functional foods.

研究分野：高等動物の分子生物学

キーワード：エストロゲン シグナル伝達系 化学物質管理評価 環境物質 膜共役系 受容体 遺伝子機能 天然物

1. 研究開始当初の背景

エストロゲンは女性ホルモンとして性分化、妊娠、性行動などにおいて様々な役割を担っている。一方で、様々な化学物質がエストロゲンと似た効果を示すことが知られており、農薬などの内分泌攪乱化学物質やイソフラボンなどの植物エストロゲンとして良い意味でも悪い意味でも我々の生活に関わっている。したがって、エストロゲンの作用を分子レベルで解析することは、医療や創薬の分野だけでなく、食品や化学物質管理など様々な分野にとって重要である。エストロゲン受容体は核内受容体として様々な遺伝子（以下、エストロゲン応答遺伝子）の転写を調節しているが、我々は、核内受容体を経由しない、膜経由のエストロゲンのシグナル伝達経路（膜受容体経路）について解析を行った（科学研究費補助金・基盤B,平成17~19年度：以下の総説にまとめた：Inoue, Tanji and Kiyama, Current Pharmacogenomics 4, 245-260, 2006）。さらに、様々な化学物質（天然試料も含めて）に対する応答を遺伝子の発現レベルにおいてプロファイリングし、エストロゲン応答遺伝子の機能をシグナルカスケードの観点から包括的に解析した（科学研究費補助金・基盤B,平成21~23年度：Dong and Kiyama, Food Chem. 113, 672-678, 2009他に発表）。特に、エストロゲン様の応答を引き起こすことが知られているビスフェノールAについては膜受容体経由のシグナル伝達経路との共役経路を明らかにした（Dong, Terasaka and Kiyama, Environ. Pollution, 159, 212-218, 2011）（下図参照）。



これらの研究の過程で、新たなエストロゲンによるシグナル伝達のカスケードの存在が明らかになってきた。このカスケードは今まで解析してきた細胞増殖活性を持つ化学物質とは異なり、遺伝子発現プロファイルにおいてはエストロゲンと相同性を持つが、細胞増殖能は有していない。その代表としてプレフェルディンAがあるが、他にも同様の性質を持つ化学物質が存在すると考えられる。本研究では、そのカスケードについて研究を行った。

2. 研究の目的

本研究では、すでにDNAマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析とプロテオーム解析を通じて明らかになったゲノミック経路とは異なるシグナル伝達系（ノンゲノミック経路）に関わる遺伝子（タンパク質）に関して、様々な化学物質に特有な応答を遺伝子の発現レベルにおいてプロファイリングし、さらに新たなエストロゲン応答カスケードについてsmall G-proteinとの比較により細胞増殖や細胞運動などの遺伝子機能を明らかにし、それらの遺伝子機能が実際にどのような生理機能へと結びついているかを動物組織の性分化などを指標にして解析を行う。特に、これまでの我々の解析の結果、プレフェルディンAなど、細胞増殖活性を示さないがエストロゲン様の遺伝子発現プロファイルを示す化学物質の存在が明らかになったことから、それらの化合物について選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）などのエストロゲン製剤や機能性食品などへの応用の可能性も含めて生理作用メカニズムを明らかにするための研究を目的とする。

3. 研究の方法

次に示す項目について研究の方法を以下にまとめた。

(1) エストロゲン様化学物質による遺伝子発現プロファイル解析

本研究の基礎として、我々は、すでにフェノール系化合物など様々な化学物質について遺伝子応答プロファイルを取得し、さらに、それらのプロファイルを細胞増殖や細胞内輸送などの遺伝子機能に分けて化学物質の特徴を解析した。これらに参与するシグナルカスケードとして、核内あるいは膜エストロゲン受容体を経由するカスケード（ゲノミックあるいはノンゲノミックカスケード）、GPR30 経由の膜共役系、Ras や MAPK などを經由する転写活性化経路、さらに、(3)項で説明する細胞運動関連カスケードなどがある。さらに、食用キノコであるアガリクスの抽出物について解析したところ、MCF-7 細胞の増殖には影響しないがエストロゲンと似た遺伝子発現プロファイルを示すことから、新しいエストロゲンシグナルカスケードの存在が明らかになってきた（Dong et al., Microbiol. Res. 167, 231-237, 2012）。この成分を精製したところ、抗癌作用を持つプレフェルディンAであることがわかった。プレフェルディンAはゴルジ輸送の阻害剤であり、small G-protein のうちArf タンパク質に結合してその機能を阻害する。したがって、プレフェルディンAの関与するカスケードとして、Arf の関与するカスケードを検証する必要がある。

本研究では、上記の化合物とプレフェルディンAに関して、遺伝子発現プロファイル解析とエストロゲンシグナルカスケードについ

て化合物間の比較を行い、まず、遺伝子発現プロファイルをもとにしたカスケードの検証を行う。

(2) 新規シグナル伝達カスケードに関する検証

(1) 項で検討するカスケードに関して、すでに明らかにしたカスケードとの共通性や相違点を検証し、また、シグナル伝達系の阻害剤を用いることで、新規シグナル伝達カスケードについて明らかにする。細胞機能には、様々な small G-protein が関与していることが知られており、我々もその一部についてすでに解析を行ってきた。small G-protein は大きく分けて、細胞増殖 (Ras など)、細胞運動 (Rho など)、細胞内輸送 (Arf など)、核輸送 (Ran など) の機能に分けられる。これらの機能はエストロゲンの機能としても重要であり、その関係を解析することで、カスケードを絞ることが可能になる。本研究では、small G-protein に注目して解析することで、新規カスケードに関して細胞機能を視点にして解析を行う。

(3) ラット脳の分化におけるエストロゲン応答細胞運動関連シグナルカスケードの解析 (連携研究者との共同研究)

我々はすでに、ラットの脳のエストロゲン応答に関して、DNA マイクロアレイアッセイ、ウエスタンブロット解析などにより遺伝子の機能解析を行った (Xu et al., Neuroscience Lett. 2008 他)。さらに、エストロゲン応答遺伝子に関してラット脳 (特に脳下垂体視床下部) の性分化との関連について、細胞移動関連遺伝子に注目して、日齢による遺伝子発現の変動と組織的な分化との関係を解析した (2011 年日本分子生物学会発表)。本研究では、Rho や Rac1 など細胞移動関連タンパク質に注目してシグナルカスケードを解析し、脳の分化におけるエストロゲンシグナルカスケードを明らかにする。我々はすでに、細胞移動に関して、small G-protein が関与するアクチンストレスファイバーや葉状仮足 (lamellipodium) 形成のメカニズムについて報告しており (Kakinuma et al., J. Cell Biol. 2008; Roy et al., J. Cell Biol. 2009)、RBD pull-down assay など、細胞移動に関するシグナル伝達解析の実績を有する。本項目では、これらの実績を利用して研究を行う。

(4) 新規シグナル伝達カスケードに関する天然物由来化合物を用いた検証

(1) ~ (3) で得られた基本的なシグナルカスケードに関する情報をさらに複雑な刺激 (特に複数の刺激が同時に起る場合) の解析に対して応用が可能かを検討する。特に、天然試料については、我々はすでに、漢方薬の効能の探索に利用できるような遺伝子発現プロファイルの取得を行ってきた (Dong et al., Food Chem. Toxicol. 45, 2470, 2007; Dong and Kiyama, Food Chem. 113, 672-678, 2009)。本研究では、すでに遺伝子発現プロ

ファイルを取得した甘草などの漢方生薬や、今後、健康食品として益々重要になると考えられるウコンなどの漢方生薬、さらに、きのこ類から得られる抽出物についてカスケード情報を得て、(2) 項で得られた化学物質によるカスケードと比較して遺伝子機能レベルで効能に関する情報を得る。ここで得た情報は、創薬ターゲットの探索や健康食品開発などへの展開にとって重要になると考えられる。

#### 4. 研究成果

それぞれの項目について以下のように研究を行った。

##### ・平成 24 年度

(1) エストロゲン様化学物質による遺伝子発現プロファイル解析 (平成 24~25 年)

我々は本提案以前に、エストロゲン応答遺伝子のうち膜受容体経由のシグナルカスケード (ノンゲノミック経路) に関する遺伝子について、転写及びタンパク質レベルの解析を行い、2004 年に報告した基本的な仮想カスケード (Tanji and Kiyama, Current Pharmacogenomics 2, 255, 2004) に関して検証を行った。例として、遺伝子発現をもとにして細胞増殖や細胞内輸送など 6 つの大きな機能分類を行い、さらに具体的なカスケードとして Ras superfamily 遺伝子 (Rap1GAP, RhoC, RhoGDI など)、MAPK/AKT2 関連遺伝子 (SH3BP5, RSK, APPL など)、アポトーシス関連遺伝子 (CDKN1A, PKC、PIG11 など) に関して、エストロゲン応答との関係を確認した。本研究では、その後分かったビスフェノール A やゼアラレノンによるシグナルカスケードも含めてあらたなカスケードの検証を行った。

(2) 新規シグナル伝達カスケードに関する検証 (平成 24~25 年)

(1) 項で解析したシグナルカスケードをさらに具体的なシグナルメディエータである small G-protein を用いて検証することにより、それぞれの化学物質の影響を評価するための基本となるプロファイルを得ることができ、さらに、シグナルカスケードとの関係についても解析することができる。本研究の基礎として、我々は、すでにフェノール系化合物など様々な化学物質について機能別の遺伝子応答プロファイルを取得し、また、プラスチック原料ビスフェノール A やカビ毒ゼアラレノンに関するシグナルカスケードの検証を行った。これらを基礎として、異なる化学物質あるいは異なる細胞に対するシグナルカスケードレベルでの応答を調べることにより、膜共役系に関して特徴的な化学物質や細胞種に関する情報を得た (Dong et al., Microbial. Res. 167, 231-237, 2012; Dong et al., JAF 61, 128-136, 2013)。なお、本項目は、平成 25 年まで継続した。

(3) ラット脳の分化におけるエストロゲン

応答細胞運動関連シグナルカスケードの解析（連携研究者との共同研究：平成 24～26 年）

我々はすでに、AGR、NPY-Y1R、BSN、N-cadherin、CtIP などの遺伝子について、ラットの脳、子宮、肝臓などにおけるエストロゲン応答に関して、DNA マイクロアレイアッセイ、ウエスタンブロット解析などによりエストロゲン応答に関する解析を行った（Xu et al., *Neurosci. Letts.* 436, 35-39, 2008）。ラット脳（特に脳下垂体視床下部）の性分化には、エストロゲン刺激による細胞の移動による性差の形成が重要な役割を果たすことが知られており、これらの遺伝子のうち、エストロゲンに依存したラット脳の性分化に関与すると考えられる細胞移動関連遺伝子について、日齢変動も含めて性分化との関係をシグナル伝達系の観点から解析した（Wada-Kiyama et al., *BBRC* 434, 287-292, 2013）。

具体的な方法として、細胞運動に関するシグナル伝達解析法を用いる。細胞運動にはアクチン骨格の制御が重要であり、刺激となるホルモンや成長因子の種類により GTP 結合によって活性化される small G-protein の種類により形成される骨格が異なり、したがって、移動の程度や他の細胞との相互作用など、活動の度合いも異なる。したがって、まず small G-protein の種類を明らかにするために、活性型（GTP 結合型）タンパク質を RBD-pull down assay により定量した。次に、細胞運動の評価は Applewhite ら（*Mol. Biol. Cell* 18, 2579, 2007）が報告した Morphology Test により定量的に行った。また、small G-protein の種類が明らかになれば、その下流にあるシグナル伝達系タンパク質の候補も明らかになるので、それらについても活性型タンパク質量の測定などのより実際にシグナルが伝達されていることを確認した（Wada-Kiyama et al., *BBRC* 434, 287-292, 2013）。なお、本項目は、平成 26 年まで継続した。

#### ・平成 25 年度

以下の 3 項目については、平成 24 年度に引き続き平成 25 年度以降も行った。

（1）エストロゲン様化学物質による遺伝子発現プロファイル解析（平成 24～25 年）

（2）新規シグナル伝達カスケードに関する検証（平成 24～25 年）

（3）ラット脳の分化におけるエストロゲン応答細胞運動関連シグナルカスケードの解析（平成 24～26 年）

以下の項目については、平成 24 年度も計画するが、主要な研究は平成 25 年度以降に行った。

（4）新規シグナル伝達カスケードに関する天然物由来化合物を用いた検証（平成 25～26 年）

#### ・平成 26 年度

（4）新規シグナル伝達カスケードに関する天然物由来化合物を用いた検証（平成 25～26 年）

本研究では、（1）～（3）で得られた基本的なシグナルカスケードに関する情報をさらに複雑な刺激（特に複数の刺激が同時に起る場合）に対して応用が可能かについて検討した。特に、天然試料については、我々はすでに、漢方薬の効能の探索に利用できるような遺伝子発現プロファイルの取得を行ってきた。本研究では、すでに得られたフェノール類やフタル酸エステル類、あるいは、植物エストロゲン類（イソフラボン、フラボノールなど）などの遺伝子発現プロファイルを、甘草、ウコン、朝鮮人参などの漢方や、アガリクスなどのきのこ類について得られたプロファイルと比較して遺伝子機能レベルで効能に関する評価を行った。手法としては、相関解析、クラスター解析、遺伝子機能別の統計的検定（t テストや ANOVA）などを用いた。さらに、（1）及び（2）項で得られたシグナルカスケードについて単体の化学物質と同様に解析することで、複雑な刺激によるカスケード解析が可能かについて検証した（Kiyama & Zhu, *CMLS* 71, 2065-2082, 2014; Kiyama et al., *ET&I* 1-2, 16-28, 2014; Kiyama, CRC Press, 2015; Kiyama & Wada-Kiyama, *EI*, 2015）。ここで得た情報は、創薬ターゲットの探索や健康食品開発などへの展開に利用することが可能と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 13 件）

Kiyama, R. and Wada-Kiyama, Y. (2015) Estrogenic endocrine disruptors: molecular mechanisms of action. *Environ. Int.* 印刷中, 査読有.

Kiyama, R. (2015) DNA microarray assay (DMA) for screening and characterization of traditional herbal medicine. In "Applications of DNA Microarray to Drug Discovery and Development" (Cheng, F., Ed.), CRC Press (Taylor and Francis), 印刷中, 査読有.

Kiyama, R., Zhu, Y., Kawaguchi, K., Iitake, N., Wada-Kiyama Y. and Dong, S. (2014) Estrogen-responsive genes for environmental studies. *Environ. Technol. Innov.* 1-2, 16-28, 査読有.

Wuxiuer, D., Yun Zhu, Y., Ogaeri, T., Mizuki, K., Kashiwa, Y., Nishi, K., Isobe, S.-i., Aoyagi, T.-i., and Kiyama, R. (2014) Development of pathological diagnostics of human kidney cancer by

multiple staining using new fluorescent Fluolid dyes. *BioMed Res. Int.* 2014, 437871, 査読有.

Kiyama, R. and Zhu, Y. (2014) DNA microarray-based gene expression profiling of estrogenic chemicals. *Cell. Mol. Life Sci.* 71, 2065-2082, 査読有.

Rai, D., Ishii, T., Imada, H., Wada-Kiyama, Y., Kiyama, R., Miyachi, E. and Kaneda, M. (2013) Distribution and development of P2Y1-purinoceptors in the mouse retina. *J. Mol. Histol.* 44, 639-644, 査読有.

Wada-Kiyama, Y., Suzuki, C., Hamada, T., Rai, D., Kiyama, R., Kaneda, M. and Sakuma, Y. (2013) Estrogen-induced cell signaling in the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area: potential involvement of cofilin in actin dynamics for cell migration. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 434, 287-292, 査読有.

Liao, Y., Dong, S., Kiyama, R., Cai, P., Liu, L., Shen, H. (2013) Flos Lonicerae Extracts and Chlorogenic Acid Protect Human Umbilical Vein Endothelial Cells from the Toxic Damage of Perfluorooctane Sulphonate. *Inflammation*, 36, 767-779, 査読有.

Dong, S., Furutani, Y., Kimura, S., Zhu, Y., Kawabata, K., Furutani, M., Nishikawa, T., Tanaka, T., Masaki, T., Matsuoka, R. and Kiyama, R. (2013) Brefeldin A is an estrogenic, Erk1/2-activating component in the extract of *Agaricus blazei* mycelia. *J. Agri. Food Chem.* 61, 128-136, 査読有.

Kiyama, R., Zhu, Y. and Aoyagi, T. (2013) Genetics of Renal Tumors. In "Renal Tumors" (ed., Chen, J.), *InTech* (Croatia), pp3-30, 査読有.

Zhu, Y., Kitamura, K., Maruyama, M., Higashihara, T., Kiyama, R. (2012) Estrogenic activity of bio-degradation products of C-heavy oil revealed by gene expression profiling using an oligo-DNA microarray system. *Environ. Pollution* 168, 10-14, 査読有.

Liao, Y., Wang, J., Huang, Q.-s., Fang, C., Kiyama, R., Shen, H. and Dong, S. (2012) Evaluation of cellular response to perfluorooctane sulfonate in human

umbilical vein endothelial cells. *Toxicol. In Vitro* 26, 421-428, 査読有.

Dong, S., Furutani, Y., Suto, Y., Furutani, M., Zhu, Y., Yoneyama, M., Kato, T., Itabe, H., Nishikawa, T., Tomimatsu, H., Tanaka, T., Kasanuki, H., Masaki, T., Kiyama, R. and Matsuoka, M. (2012) Estrogen-like activity and dual roles in cell signaling of an *Agaricus blazei* Murrill mycelia-dikaryon extract. *Microbiol. Res.* 167, 231-237, 査読有.

[学会発表](計19件)

飯竹(大道)信子、Dilibaier Wuxiuer、朱耘、魚返拓利、水城圭司、柏裕樹、西健太郎、磯部信一郎、青柳貞一郎、木山 亮一：新しい蛍光色素によるヒト腎癌病理組織切片の多重蛍光免疫染色。第14回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会。2015年2月3日，産総研(つくば)。

朱 耘、木山 亮一：カプサイシンはサイレントエストロゲン様化学物質である。第14回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会。2015年2月3日，産総研(つくば)。

川口 佳代子、朱 耘、木山 亮一：リグナン類の細胞内エストロゲン活性の評価とシグナル伝達経路の解析。第14回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会。2015年2月3日，産総研(つくば)。

木山亮一：医療機器ガイドライン活用セミナー 診断用DNAチップガイドライン解説。医療機器ガイドライン活用セミナー。2014年12月2日，AP東京(東京)。

飯竹(大道)信子、Dilibaier Wuxiuer、朱耘、魚返拓利、水城圭司、柏裕樹、西健太郎、磯部信一郎、青柳貞一郎、木山 亮一：新しい蛍光色素を用いた多重免疫染色によるヒト腎癌の病理学的診断法の開発。第37回日本分子生物学会年会。2014年11月26日，パシフィコ横浜(横浜)。

朱 耘、木山 亮一：カプサイシンはエストロゲン様化学物質である。第37回日本分子生物学会年会。2014年11月25日，パシフィコ横浜(横浜)。

川口 佳代子、朱 耘、木山 亮一：リグナン類化合物のエストロゲン様活性の解析。第37回日本分子生物学会年会。2014年11月25日，パシフィコ横浜(横浜)。

木山亮一：癌抑制遺伝子 Kank1 の腎癌における役割と新規 Fluolid 色素を用いた病理学的解析。レーザー学会「レーザーバイ

才医療」技術専門委員会 . 2014 年 3 月 14 日 , 沖縄科学技術大学院大学 ( 沖縄 ) .

Kiyama, R.: DNA Microarray-based Gene Expression Profiling of Estrogenic Activity in Environmental and Industrial Chemicals. First China-Japan (CAS-JST) Workshop on “ New Environmentally Sustainable Systems for Japan and China “ , 2014 年 2 月 21 日 , Xiamen (China) .

木山亮一 : ゲノム情報利用による食品機能の解析 . 第 10 回統合医療展 ( IMEC2014 ) . 2014 年 2 月 20 日 , 東京ビッグサイト ( 東京 ) .

朱耘、木山亮一 : カプサイシンノイドは細胞増殖活性をもたないエストロゲン様化合物である . 第 13 回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会 . 2014 年 2 月 18 日 , 産総研 ( つくば ) .

木山亮一 : 新しい健康食品の開発と科学技術 . 第 10 回包括的遺伝子医療研究会 . 2013 年 12 月 5 日 , 東京女子医科大学 ( 東京 ) .

朱耘、木山亮一 : カプサイシンノイドは細胞増殖活性をもたないエストロゲン様化合物 ( サイレントエストロゲン ) である . 第 36 回日本分子生物学会年会 . 2013 年 12 月 3 日 , 国際会議場 ( 神戸 ) .

朱耘、木山亮一 : オリゴ DNA マイクロアレイアッセイを用いたリグナンのエストロゲン活性の評価 . 第 12 回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会 . 2013 年 2 月 5 日 , 産総研 ( つくば ) .

Dilibaier Wuxiuer、魚返拓利、朱耘、高杉美佳子、磯部信一郎、青柳貞一郎、木山亮一 : 新規蛍光色素 Fluolid を用いた多重蛍光免疫染色によるヒト腎臓癌の病理診断法の開発 . 第 12 回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会 . 2013 年 2 月 5 日 , 産総研 ( つくば ) .

朱耘、木山亮一 : オリゴ DNA マイクロアレイアッセイを用いたリグナン類化合物のエストロゲン活性の評価 . 第 35 回日本分子生物学会年会 . 2012 年 12 月 12 日 , 国際会議場 ( 博多 ) .

Dilibaier Wuxiuer、魚返拓利、朱耘、高杉美佳子、磯部信一郎、青柳貞一郎、木山亮一 : 多重蛍光染色によるヒト腎腫瘍の病理診断法の開発 . 第 35 回日本分子生物学会年会 . 2012 年 12 月 14 日 , 国際会議場 ( 博多 ) .

木山亮一 : 新規蛍光色素試薬 Fluolid を用いた癌診断のための多重免疫染色法の開発 . BioJapan 2012 スポンサーセミナー . BioJapan 2012 . 2012 年 10 月 10 日 , パシフィコ横浜 ( 横浜 ) .

木山亮一 : 腎癌抑制遺伝子 Kank1 の研究と Fluolid 色素を用いた病理学的解析 ( Study of kidney tumor suppressor gene Kank1 and its pathological characterization using Fluolid dyes ) 「 第一回個別化がんワクチン国際会議 」 . 2012 年 9 月 19 日 , 久留米大学 ( 久留米 ) .

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]  
出願状況 ( 計 1 件 )

名称 : 「 エストロゲン様化学物質 」  
発明者 : 木山亮一、朱耘  
権利者 : 産総研理事長 中鉢良治  
種類 : 特許  
番号 : 特願 2013-232321  
出願年月日 : 2013 年 11 月 8 日  
国内外の別 : 国内

取得状況 ( 計 0 件 )

[ その他 ]

1. 「 カプサイシンのエストロゲン作用を確認 「 女性ホルモンの代わりに 」 ( 産総研・木山氏 ) 」 . 健康産業新聞第 1509 号 ( 平成 24 年 12 月 4 日 ) 、 8 ページ ( 2013 年 ) .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

木山 亮一 ( KIYAMA, Ryoiti )  
独立行政法人産業技術総合研究所・バイオ  
メディカル研究部門・上級主任研究員  
研究者番号 : 00240739

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

佐久間 康夫 ( SAKUMA, Yasuo )  
日本医科大学・医学系研究科・教授  
研究者番号 : 70094307

金田 誠 ( KANEDA, Makoto )  
日本医科大学・医学系研究科・教授  
研究者番号 : 30214480

木山 裕子 ( KIYAMA, Yuko )  
日本医科大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 60234390