

令和元年6月4日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02827

研究課題名(和文)ビスフェノールAの化学修飾が引き起こす核内受容体結合力増強機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of enhancement mechanism of the nuclear receptor binding property of bisphenol A caused by chemical modification

研究代表者

野瀬 健 (Nose, Takeru)

九州大学・基幹教育院・教授

研究者番号：10301334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：化学的、生化学的、計算化学手法を用いて核内受容体を介するビスフェノールアナログのリスク、特に、ハロゲン化のリスクについての検討を行った。その結果、ハロゲンを介した化学結合による受容体結合性の増強効果と、その原子サイズの引き起こす立体障害の兼ね合いで、結合性が変化し、さらに転写活性の増強、減少、または、アゴニスト活性やアンタゴニスト活性(インバースアゴニスト活性、インバースアンタゴニスト活性)が変化することが示された。また、ハロゲン化によってBPAに細胞毒性が誘起されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、使用量が増大している新世代ビスフェノールのリスク、特に、ハロゲン化のリスクを本研究では検討し、ハロゲン化が受容体を介した活性を変化させること、さらに、細胞毒性を引き起こすことが見いだされた。これは、ハロゲン化が予期しない健康被害を引き起こす可能性を示しており、機能性を追求する材料開発と同時にそのリスクについても一層深く調査していく必要があることを示した。

研究成果の概要(英文)：Using chemical, biochemical, and computational chemistry methods, the risk of halogenation on bisphenol A via nuclear receptors was investigated. As a result, the binding property and transcriptional activity were changed depending on the balance of the enhancement of the chemical bond via the induced halogen atom(s) and the steric hindrance caused by the atomic size of the halogen atom(s). It was also shown that the activity of the bisphenol analogues (agonist activity, antagonist activity, inverse agonist activity, or inverse antagonist activity) are changed by the halogenation. In addition, it was revealed that halogenation induces cytotoxicity to BPA.

研究分野：環境科学

キーワード：ビスフェノール 核内受容体 内分泌攪乱 毒性

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ポリカーボネートなどプラスチックの原料であるビスフェノール A は、以前より内分泌かく乱物質として注目されているが、研究開始時から近年において、さまざまなビスフェノール誘導体が新世代ビスフェノールとして開発、量産され使用量が增大していた。それらの誘導体化においては、強いタンパク質結合活性や難燃性を持つフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などによるハロゲン化、プラスチックの剛性を変化させるアルキル化など、さまざまな官能基のビスフェノールの芳香環への導入が行われている。また、非常に強い核内受容体結合性を示すハロゲン化されたビスフェノール誘導体も見つかった。松島らは、フッ素を含有するビスフェノール AF が、女性ホルモン受容体 (ER) および  $\text{ER}\alpha$  に結合し、それぞれアンタゴニスト、アゴニストとして働くことを報告した。また、テトラクロロビスフェノール A、テトラプロモビスフェノール A は、ペロオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) に結合する、パーシャルアゴニストであることが報告された。これらに続き、申請者は、*di-sec*-ブチルビスフェノール A などアルキル化されたビスフェノールが、レチノイド関連オーファン受容体 (ROR) に強く結合し転写阻害を引き起こすことを報告した。これらの報告は、ビスフェノール A のような有機化合物を修飾して新しい素材を調製すると新規な物性が得られる反面、想定外の副作用やリスクが生じる可能性を示す顕著な例として注目された。以前から、ハロゲンを持つ PCB、DDT やダイオキシンなどが、ヒトや動物の内分泌系をかく乱して深刻な影響を与えることが知られていたが、PCB、DDT やダイオキシンがクロロベンゼン環を持ち、強い受容体結合性を示す事実は、上記のビスフェノール A の例とよく似た事実であると考えられた。このような新世代ビスフェノールの核内受容体に対する作用は、それらの核内受容体が制御する遺伝子発現をかく乱する恐れがあるため、一層の研究の進展が必要とされた。特に、次々と開発されるビスフェノール誘導体の潜在的なリスクに対して開発者の注意を喚起し、その危険性の根源を明らかにすることは、安全な社会の構築のために大変重要であると考えた。

### 2. 研究の目的

上記のように、近年使用量が增大している新世代ビスフェノールが複数の種類の核内受容体に結合するという事実は、ビスフェノール A をハロゲン化やアルキル化すると、どうして強い受容体結合性を生じるのか、という疑問を招来した。この疑問の解決には、ビスフェノール誘導体がどのように、どれ程強く受容体と結合するかを知ることが必須であり、これは化学物質の安全利用や内分泌かく乱リスクの予測にも重要な知見となりうる。そこで本研究では、ビスフェノール A の化学修飾が引き起こす新奇な核内受容体結合性を、化学的、生化学的、さらには計算科学的な試験により詳細に解析し、ビスフェノール A 誘導体の核内受容体結合機構や結合力の本質を明らかとすることとした。特に、実際にハロゲン化ビスフェノールを化学合成し、これまで見いだされていないリスクを明らかにすることを目指した。これらの実験により、ビスフェノール A 誘導体の潜在的危険性、特に、核内受容体の攪乱リスクを明らかとすることとした。

### 3. 研究の方法

本研究では、化学修飾されたビスフェノール A の誘導体が核内受容体への結合性を変化させ、増強することがあるのかについて、以下のような研究方法を用いてその解明に取り組んだ。

#### i. ビスフェノール A 誘導体の合成

ビスフェノール A のフェノール基上の水素原子の位置に一つずつハロゲンを導入したハロゲン化化合物 (1~4 置換、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素体) を化学合成した (Fig.1)。

#### ii. 結合競争試験

合成物、市販のビスフェノール誘導体、および、既知の核内受容体リガンドを用いて、放射標識化合物を用いた結合競争試験を行い、試験化合物の受容体結合性を評価した。

#### iii. ドッキング計算による核内受容体結合性の評価

試験化合物の核内受容体結合性の評価のために、複数のドッキング計算プログラムを用いて化学物質の結合構造の推定および受容体 / 化学物質複合体の結合エネルギーを算出した。また、予想された複合体構造から、化学物質の受容体結合性を増強する構造要因を解析した。

#### iv. モデル系を用いた 相互作用の解析

ビスフェノールのフェノール (芳香環) の分子間相互作用を解析するモデル系として、ベンゼン環やアルキル基等を担体に固定した HPLC カラムからの溶離速度を解析した。どんな置換が 性相互作用や疎水性相互作用を増強するかをカラム保持時間 (溶出時間) から解析した。また、量子化学計算により算出したビスフェノール誘導体の物性との比較を実施した。

#### v. レポーター遺伝子試験を用いた核内受容体を介する合成化合物の転写活性の評価

核内受容体の標的遺伝子を改変したレポーター遺伝子試験系を準備し、受容体と結合した化学物質の転写活性を評価した。

#### vi. X 線結晶構造解析

核内受容体とビスフェノール誘導体の結晶化を行い、実際の結合状態を解析するために X 線結晶構造解析を実施した。

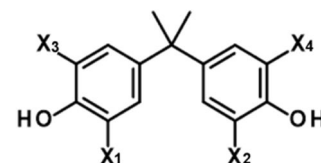


Fig.1 ハロゲン化 BPA の構造  
 $X_{1-4} = \text{H, F, Cl, Br, I}$

#### vii. 細胞毒性の評価

HeLa 細胞に対する毒性を評価し、それがアポトーシス経路で引き起こされているか、ネクロトーシス経路で引き起こされているかを調べた。

これらの研究手法により、ビスフェノール A 誘導体がなぜ核内受容体と強く結合するのかを分子構造および分子間力に着目して検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### i. ビスフェノール A 誘導体の合成

本研究では、ビスフェノールの芳香環ハロゲン化が核内受容体結合に及ぼす影響の解析、および、その影響の受容体サブタイプ間での比較を行うため、BPA の芳香環オルト位の水素原子をハロゲン一置換から四置換したハロゲン化 BPA アナログを化学合成した。合成においては、ハロゲン化剤や溶媒組成、反応温度の検討を重ね、適正収率での合成を達成した。NMR 等各種分析により、合成物が目的物であることを確認した。

さらに、ROR との結合競争試験においては、通常の放射標識化合物<sup>[3H]</sup>-25HC (25-ヒドロキシコレステロール)を代替するリガンドが必要とされた。そこで、本研究では、BPA のアルキル基修飾体、di-sec-butyl-BPA を蛍光基 NBD で修飾したリガンドを合成し、その有効性について検討を行った。

##### ii. 結合競争試験

###### (ア) エストロゲン受容体 (ER) および ER $\alpha$ に対する結合親和性

合成した BPA アナログの結合性を競合結合試験により検証し、その結果をサブタイプ間で比較した。その結果、ハロゲン化 BPA アナログは、ER $\alpha$  に対してはヨウ素二置換、ヨウ素三置換 BPA アナログを除き結合性がわずかに上昇することを見いだした。一方で、ER $\beta$  に対しては、分子のサイズが大きいハロゲン多置換体 BPA アナログについて結合性が低下することが判明し、ER $\alpha$  および ER $\beta$  の両方のサブタイプに対して、合成物の分子体積、すなわち、導入されたハロゲンの大きさに応じて受容体結合性が変化することが判明した。

###### (イ) ERR $\alpha$ に対する結合親和性

合成した BPA アナログにおいて、フッ素一、二置換体では、未修飾の BPA と同程度の非常に強い結合が見られた。一方で、導入したハロゲン原子の数や原子番号が増大するにつれて、ERR $\alpha$  に対する結合性が低下する傾向がみられた。

###### (ウ) PPAR $\alpha$ に対する結合親和性

合成した BPA アナログについて、競合結合試験で PPAR $\alpha$  への結合性を評価した。その結果、ハロゲン化 BPA はハロゲン置換基の導入数が多いものほど PPAR $\alpha$  に強く結合することが明らかとなった。

###### (エ) ROR $\alpha$ に対する結合親和性

合成した BPA アナログについて、競合結合試験で ROR $\alpha$  への結合性を評価した。その結果、ハロゲン化 BPA はハロゲン 1 置換体ではほとんど結合性を示さず、ハロゲン置換基の導入数が多いものほど ROR $\alpha$  に弱い結合性を示すことが明らかとなった。

##### iii. ドッキング計算による核内受容体結合性の評価

###### (ア) ER におけるリガンド結合性の評価

*In silico* 計算を用いて化学物質の潜在的受容体結合能力を適切に同定するために鑄型としての適切な受容体立体配座の使用は必要不可欠である。本研究では、内分泌攪乱化学物質の合理的な同定に必要な受容体の立体配座の種類を明らかにするために、鑄型として 83 種のエストロゲン受容体(ER) リガンド結合ドメインのアゴニストおよび非アゴニスト結合型構造の数を用いてドッキング計算を行った。パーシャルアゴニストであるビスフェノール A アナログが、非アゴニスト結合型構造と比較して、アゴニスト構造に対して優先的に結合することを見いだした。さらに、ドッキング計算は、受容体立体構造の選択性に基づいて化学物質のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を推定することができた。

###### (イ) ER におけるリガンド結合性の評価

27 種の結晶構造解析結果が報告されている ER $\alpha$  に対して、上記(ア)と同様にビスフェノール類を中心としたリガンドのドッキング計算を行い、これまでに報告した ER $\alpha$  での結果と合わせ、化学物質がそれぞれの受容体のアゴニスト結合型構造と非アゴニスト結合型構造のどちらにより強く結合するかを検証した。また、実際の化学物質の生理活性との比較を行い、計算による活性予測の妥当性を評価した。その結果、計算に用いた受容体構造数の多い ER $\alpha$  と比較して、ER $\beta$  では計算結果が実際の生理活性を正確に反映されなかった。この理由は、ER $\beta$  の非アゴニスト結合型の数が不十分であるためと考えられ、計算用の鑄型となる立体構造を新たに構築する手法の確立が必要であるということが示された。

###### (ウ) ERR $\alpha$ におけるリガンド結合性の評価

ドッキング計算においても受容体結合試験と同様に、ハロゲン原子の置換数と原子番号の増大に伴って結合エネルギーが低下し、両者の間には強い相関があることが示された。さらに、BPA アナログと ERR $\alpha$  の推定結合構造の検証の結果、ハロゲン原子を BPA に導入すると、ハロゲン原子が受容体との間に形成する相互作用と、ハロゲン原子のかさ高さによる立体障害が ERR $\alpha$  に対する結合性に大きな影響を与えることが示された。これらの結果から、BPA は ERR $\alpha$  のリガンド結合ポケットに極めてよくフィットしており、例えハロゲン原子による

水素原子の置換であっても、その化学修飾は立体障害により結合性を低下させることが明らかとなった。これらの結果は、ERR のリガンド結合ポケットが極めて高く BPA にフィットしたものであることを再確認させた。さらに、フラグメント分子軌道法(FMO)を用いた分子軌道計算により受容体とハロゲン化 BPA の間の相互作用を詳細に解析したところ、F, Cl を導入した BPA は BPA よりも高い結合性を示すと予測され、その結合性増加の要因は主にハロゲン原子の導入による芳香環の電子密度変化に起因する CH- 相互作用の増強であると判断された。しかし、本研究で明らかとなったように、ERR のリガンド結合ポケットの大きさや構造に BPA の構造が高く相補的であり、計算によって推定された結合力の増強は Wet な試験系では確認されなかった。

#### (エ) PPAR におけるリガンド結合性の評価

受容体結合におけるハロゲン置換基の影響を精査するために、AutoDock 及び AutoDock Vina, VinaXB を使用してドッキング計算を実施した。その結果、AutoDock ではハロゲン原子のサイズや置換数が増加するほど結合性が上昇すると予測された。一方で、AutoDock Vina および VinaXB ではハロゲン置換基の導入で結合性が上昇する傾向が見られたが、ヨウ素のような大きなハロゲン置換基を複数導入すると結合性が減少すると予測された。結合構造を解析すると、ハロゲン原子は受容体の結合ポケット内部と疎水性相互作用を形成していた。従って、ハロゲン置換基の導入は新たな疎水性相互作用の形成により結合性の上昇に寄与するが、一方で結合ポケットとの立体障害により結合性を下げる要因ともなる可能性が示唆された。

#### (オ) ROR におけるリガンド結合性の評価

AutoDock Vina を用いたドッキング計算において、アゴニスト結合型構造とインバースアゴニスト結合型構造の両方に対して、ハロゲン化 BPA は BPA より強く結合すると予測された。一方、アロステリックサイト結合型に対しては、ハロゲン化 BPA は強く結合することが予測された。このことからハロゲン化 BPA が ROR のアロステリックサイトに結合することでインバースアゴニストとして働く可能性が示唆された。ドッキング計算の精度評価を行うために、結合性既知の BPA アナログについてドッキング計算を実施して、それぞれの結合エネルギーを得た。BPA アナログの結合性の有無に基づいて ROC 曲線を得て曲線下面積(AUC)を算出すると、1 に近く精度が高いことが確認された。しかしながら、BPA アナログの中で受容体に結合するものについて、計算によって得られた結合エネルギーと結合試験によって報告されている IC<sub>50</sub> 値の相関をとると、相関は得られなかった。これより、ドッキング計算の結果は結合性の大小の判断は難しいが、結合性の有無は精度良く判断できることが示された。また、この結合性の有無の境界は、結合エネルギー -9~8 kcal/mol であり、ハロゲン化 BPA の結合エネルギーはこの範囲に存在していた。このことから、ハロゲン化 BPA は弱い ROR に結合する可能性が期待された。一方、上記[<sup>3</sup>H]-25HC を用いた結合試験ではハロゲン化 BPA は ROR にほとんど結合せず、ハロゲン多置換体のみが弱く結合した。これは受容体の本来のリガンド結合ポケットに対するドッキング計算の結果と一致したが、詳細な解析にはアロステリックサイトに対する結合試験の構築が必要であることが示唆された。

#### iv. モデル系を用いた 相互作用の解析

BPA アナログについて、C18・C8・Ph (Phenylpropyl)・F5 (ペンタフルオロフェニルプロピル基)・ADME (アダマンチル基) の 5 種類のカラムを用いた逆相 HPLC により分析し、その溶出時間からリガンドの結合における疎水性相互作用や 電子を介した相互作用の寄与を調べた。実験においては、まずグラジエント分析を行った。いずれのカラムについても推定された logP 値と溶出時間の間には強い相関がみられた ( $r^2 = 0.80 \sim 0.96$ )。また、ハロゲン原子の数、原子サイズが増大するにつれ、BPA アナログは疎水性カラム(C18, C8, ADME)との高い親和性を示した。一方で、芳香環ハロゲン置換は Ph や F5 カラムとの相互作用に大きな影響は与えなかった。これらの結果は、BPA のハロゲン化は、BPA アナログの疎水性相互作用の強さに影響を与え、特に大きなハロゲンや疎水基を付加したアナログの疎水性相互作用を増強することが示唆された。また、量子化学計算プログラム・Gaussian によって構造最適化と電子状態の計算を行い(MP2 法) HPLC の結果と比較して相互作用に重要な要因を解析した(Fig. 2)。分析したどのサンプルにおいても、ADME カラムでの溶出が最も遅くなり、C18, C8 カラムの順に溶出時間が早くなった。Ph カラムや F5 カラムではさらに早く溶出した。また、溶出時間と logP の値についても、di-sec-butyl 置換体が他と大きく外れた値をとるが、全体としては高い相関がみられた。これらの結果より、BPA アナログとカラムの相互作用においては主に疎水性相互作用が重要であること、また 電子を介した相互作用では、BPA の芳香環の電子とカラムのアルキル基の水素による CH- 相互作用が主であることが示唆された。これらの相互作用は BPA と核内受容体リガンド結合部位の相互作用においても重要であると考えられた。ドッキング計算や Gaussian による計算の結果も考慮すると、ハロゲン化アナログではハロゲン原子が新たに

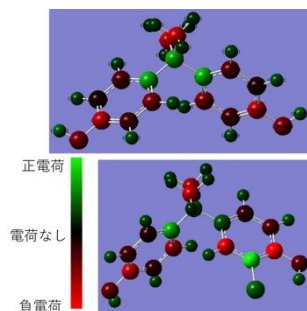


Fig. 2. 電荷分布計算の例

疎水性相互作用を形成し、またアルキル基の電荷が減少するため、疎水性が強まり、溶出が遅れたと考えられた。

v. レポーター遺伝子試験を用いた核内受容体を介する合成化合物の転写活性の評価

(ア) エストロゲン受容体 (ER) 型および型に対する転写活性

転写活性については、ビスフェノール AF (BPAF) の例 (ビスフェノール AF が、ER およびに結合し、それぞれアンタゴニスト、アゴニストとして働く) とは異なり、フッ素では活性が無く、塩素、臭素、ヨウ素を含有する BPA アナログは ER およびの両方に対し BPA よりも弱いアゴニスト活性を示し、フッ素置換 BPA アナログは BPA よりも高いアゴニスト活性を示した。これらの結果は、BPA に導入したハロゲン原子は ER との結合において主に原子サイズに起因する影響を与えることを示した。また、ハロゲン化による BPA アナログの転写活性の変化はハロゲン原子を導入する位置によって大きく異なる (アゴニストとアンタゴニストが入れ替わる) ことが示された。

(イ) ERR に対する転写活性

レポーター遺伝子試験によって ERR に対する転写活性を調べた結果、いずれのハロゲン化 BPA もインバースアゴニスト活性は示さず、一方で、インバースアンタゴニスト活性を示すことが確認された。しかし、その活性の強さは化学修飾を受けていない BPA より弱くなることが確認された。

(ウ) PPAR に対する転写活性

ハロゲン化 BPA は高濃度域でのみ PPAR を活性化し、その活性強度は既知のアゴニスト・ロシグリタゾンの 30-40%程度であった。また、ハロゲン化 BPA とロシグリタゾンを同時に作用させると、ロシグリタゾンによる PPAR の転写活性が低下したことから、ハロゲン化 BPA は PPAR に対してパーシャルアゴニストとして作用することが示された。

vi. X 線結晶構造解析

ERR に対する BPA アナログの結合構造を精査するために、X 線結晶構造解析を行った (PDBID= 6K3N, Fig. 3)。結晶構造においてフッ素 1 置換体と ERR の相互作用を調べたところ、フッ素原子が Asn346 の側鎖カルボニル酸素と相互作用していると判定された。この相互作用の種類は「halogen (fluorine)」とされ、これは C-F...O=C (炭素に結合したフッ素とカルボニル酸素間) のような相互作用であり、水素結合に類似の相互作用であった。このような、ハロゲンに起因する相互作用が、リガンドの結合性に影響を与えるものと考えられた。

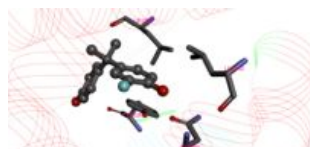


Fig. 3. ERR と結合した mono-fluoro-BPA

vii. 細胞毒性の評価

ビスフェノール A の芳香環にハロゲン原子を導入した BPA-mono/di/tri/tetraX (X = F, Cl, Br, I) について、HeLa 細胞を用いた MTT 試験を行い細胞毒性を評価した。その結果、ハロゲン化 BPA は BPA よりも強い細胞毒性を示し、導入したハロゲン原子の種類、個数によってその細胞毒性は変化した。BPA に導入したハロゲン原子が 2 つの時に最も強い細胞毒性が見られ、中でも臭素、ヨウ素を導入したアナログは特に強い細胞毒性を示した。そこで、強い細胞毒性を示したハロゲン二置換 BPA について、FITC-annexinV と EthDIII による蛍光染色を行い、細胞死の形態の判別を行ったところ、BPA-diI のみ、アポトーシスではなくネクロトーシスによる細胞死を誘導していることが判明した。

以上の結果より、化学的、生化学的手法を用いた核内受容体を介するビスフェノールアナログのリスクについて検討を行った。その結果、ハロゲンを介した化学結合による受容体結合性の増強効果と、その原子サイズの引き起こす立体障害の兼ね合いで結合性が変化し、転写活性の増強、減少、または、アゴニスト活性やアンタゴニスト活性 (インバースアゴニスト活性、インバースアンタゴニスト活性) が変化することが示された。また、ハロゲン化によって BPA に細胞毒性が誘起されることが明らかとなった。従って、簡便に広く実施されている化学修飾であるハロゲン化が引き起こすリスクについては、一層深く調査していく必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Kesamaru Hitoshi, Suyama Keitaro, Nose Takeru, Importance of Receptor Conformations in Docking Calculation-Based Risk Assessment for Endocrine Disruptors against Estrogen Receptor, 2019, *ACS Omega*, 4, 6620-6629, <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00050>, 査読有

[学会発表] (計 17 件)

袈裟丸仁志, 金子周平, 大久保貴史, 笠谷和見, 巢山慶太郎, 野瀬 健, ビスフェノール A のハロゲン化による HeLa 細胞に対する細胞増殖活性・細胞毒性の変化, 第 21 回環境ホルモン学会, 2018 年

袈裟丸仁志, 金子周平, 大久保貴史, 笠谷和見, 巢山慶太郎, 野瀬 健, ハロゲン置換ビスフェノール A アナログの HeLa 細胞に対する細胞毒性, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年  
枅屋宇洋, 岩本雅輝, 劉 曉輝, 袈裟丸仁志, 野瀬 健, 松島綾美, エストロゲン受容体と有害環境化学物質・ビスフェノール類縁体の新規結合様式解析と結合能評価, 第 91 回日

本生化学会大会、2018年

笠谷和見、袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、巢山慶太郎、劉曉輝、松島綾美、野瀬健、ハロゲン化ビスフェノールAの核内受容体RORに対する結合親和性のドッキング計算および結合試験による評価、第55回化学関連支部合同九州大会、2018年

袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、笠谷和見、劉曉輝、巢山慶太郎、松島綾美、野瀬健、ビスフェノールAへのハロゲン原子の導入が引き起こすエストロゲン関連受容体型への結合性および生物活性への影響の評価、平成30年度日本生化学会九州支部例会、2018年 Takahiro Masuya, Yuta Hazama, Xiaohui Liu, Hitoshi Kesamaru, Takeru Nose, Ayami Matsushima, The binding ability of newly utilized bisphenol derivatives to human estrogen receptor beta、生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会合同大会)、2017年

Hitoshi Kesamaru, Shuhei Kaneko, Takashi Okubo, Keitaro Suyama, Xiaohui Liu, Ayami Matsushima, Takeru Nose, Effects of halogen substitution of bisphenol A on binding and activation property against ER、生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会合同大会)、2017年

袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、笠谷和見、巢山慶太郎、枘屋宇洋、劉曉輝、松島綾美、野瀬健、エストロゲン受容体へのビスフェノールAの結合性および転写活性に対する芳香環ハロゲン化の影響解析、第20回環境ホルモン学会、2017年

大久保貴史、金子周平、劉曉輝、松島綾美、袈裟丸仁志、巢山慶太郎、野瀬健、ビスフェノールAのハロゲン化が核内受容体PPARへの結合性におよぼす影響、第54回化学関連支部合同九州大会、2017年

袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、巢山慶太郎、劉曉輝、松島綾美、野瀬健、*in vitro*, *in silico*の手法を用いたハロゲン化ビスフェノールの核内受容体ERs, ERR, PPARに対する結合性の評価、平成29年度日本生化学会九州支部例会、2017年

Shuhei Kaneko, Takashi Okubo, Xiaohui Liu, Ayami Matsushima, Hitoshi Kesamaru, Keitaro Suyama, Takeru Nose, The effects of halogenation of bisphenol A on binding affinity to nuclear receptor ERR、日本化学会第97春季年会、2017年

袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、巢山慶太郎、劉曉輝、松島綾美、野瀬健、ビスフェノールAの芳香環ハロゲン置換が核内受容体ERRへの結合性におよぼす影響の評価、第19回環境ホルモン学会、2016年

金子周平、巢山慶太郎、劉曉輝、松島綾美、野瀬健、ハロゲン化BPAとERRの結合における相互作用の*in vitro*および*in silico*解析、第89回日本生化学会大会合同大会、2016年

金子周平、巢山慶太郎、袈裟丸仁志、野瀬健、ビスフェノールAのハロゲン修飾がERRへの結合性におよぼす影響、第53回化学関連支部合同九州大会、2016年

袈裟丸仁志、巢山慶太郎、野瀬健、化学物質のエストロゲン受容体およびに対する結合性予測計算における受容体構造の影響、日本化学会第96春季年会、2016年

袈裟丸仁志、巢山慶太郎、野瀬健、計算化学的手法を用いたエストロゲン受容体ERおよびERに対する化学物質の結合性および受容体活性予測における受容体構造の及ぼす影響の評価、第18回環境ホルモン学会研究発表会、2015年

袈裟丸仁志、野瀬健、ドッキング計算を用いた化学物質の核内受容体結合リスク評価における鑄型構造の影響、第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会、2015年

〔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〕なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：巢山慶太郎

ローマ字氏名：Suyama Keitaro

所属研究機関名：九州大学

部局名：基幹教育院

職名：助教

研究者番号(8桁)：60707222

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：松島綾美

ローマ字氏名：Matsushima Ayami

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。