

令和元年6月21日現在

機関番号：10105

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05334

研究課題名(和文)ゼブラフィッシュをモデルとした化学物質の毒性機序解析とリスク評価

研究課題名(英文) Understanding of molecular mechanisms of chemically-induced toxicities and risk evaluation using zebrafish

研究代表者

久保田 彰 (Kubota, Akira)

帯広畜産大学・畜産学部・准教授

研究者番号：60432811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,500,000円

研究成果の概要(和文)：環境毒性脊椎動物モデルであるゼブラフィッシュを用いて、細胞内受容体を介した化学物質の生体影響と作用機序の解明ならびにリスク評価を試みた。本研究により、芳香族炭化水素受容体(AHR)やプレグナンX受容体(PXR)、エストロゲン受容体(ER)を介したシグナル毒性の一端を明らかにした。さらに、*in vivo*および*in silico*法を用いた統合解析により、ERサブタイプとの相互作用を*in silico*解析することで、多様な化合物の*in vivo*エストロゲン様作用の用量効果を予測できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物愛護の観点から、化学物質の有害性評価において動物実験代替法の利用を促進する活動が拡大する中で、ゼブラフィッシュを用いた本研究の成果は、動物愛護に寄与し多数の化学物質をハイスループットに評価したものであるとして学術的・社会的意義は大きい。さらに本研究の成果は、細胞内受容体を介した作用が疑われる医薬品等の安全性評価や環境汚染物質の生態毒性試験法として発展的に活用することも期待され、医療・環境分野における化学物質リスク評価の指針となるだけでなく、わが国の化学物質管理政策にも資すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed at understanding biological effects of a variety of chemicals and their molecular mechanisms, with particular emphasis on signaling pathways involving cellular receptors, using zebrafish as a model organism. Some of the biological effects identified include cytochrome P450 induction, cardiovascular toxicity, and endocrine disruption, through the cellular receptors such as pregnane X receptor (PXR), aryl hydrocarbon receptor type 2 (AHR2) and estrogen receptors (ERs). The current study also suggest that *in silico* simulations of interaction between chemicals and ER subtypes can predict *in vivo* potency of the ER-mediated response by untested chemical substances.

研究分野：環境毒性学

キーワード：トキシコロジー ゼブラフィッシュ 細胞内受容体 発生毒性 内分泌攪乱 環境汚染物質

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般に化学物質による毒性影響の感受性は胚発生期において高く、その時期の化学物質曝露は心血管系・神経系組織などに重篤かつ不可逆的な発達異常を引き起こすことがある。発達期における化学物質の影響を理解するためには、解析力の高いモデル動物を用いて、生体内における化学物質の活性化や解毒に関わる分子機構を理解することが不可欠である。ゼブラフィッシュは早くから発生生物学の脊椎動物モデルとしての地位を確立し、またマウスなどのげっ歯類と比べて倫理上の制約も小さいため、近年では化学物質の生体影響やその分子機構を理解するための毒性学的研究にも利用されてきた。なかでもダイオキシン類等による aryl hydrocarbon receptor (AHR) を介した発生毒性に関する研究報告例は多い¹⁻⁴⁾。これに対し、AHR 非介在型の化学物質作用機序において、受容体活性化と毒性発現の関連性は不明な点が多い。

哺乳類では、多様な生体異物のセンサーとして constitutive androstane receptor (CAR) や pregnane X receptor (PXR) が重要な役割を担い、シトクロム P450 2B・3A (CYP2B・3A) など異物代謝酵素の発現調節に関与している。魚類では、ゼブラフィッシュを含む真骨類は PXR を有するが CAR は持たないことが近年のゲノム科学の進展により明らかにされた。他方、ゼブラフィッシュでは核内受容体スーパーファミリーを構成する全遺伝子が同定され、発達期における発現分布も明らかにされている。これらゼブラフィッシュの細胞内受容体は、哺乳類の細胞内受容体と同様、内在性リガンドによって活性化されるだけでなく、一部 (PXR や estrogen receptor (ER) など) は生体異物センサーとしての特徴を有することも報告されてきた。しかしながら、ゼブラフィッシュの細胞内受容体に関して、化学物質の毒性発現に対する役割は無論のこと、標的遺伝子さえもほとんど明らかにされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、環境毒性学の脊椎動物モデルであるゼブラフィッシュを用いて、多様な化学物質の曝露による細胞内受容体を介した影響とその分子機構について解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、細胞内受容体として PXR、AHR、ER、化学物質として各受容体の典型的なアゴニストや現在社会的・学術的関心を集めているビスフェノール類、リン酸エステル系難燃剤、妊馬由来エストロゲン類などに着目し、ゼブラフィッシュをモデルとして (1) *in vivo* 解析による化学物質の細胞内受容体を介した発生影響の評価、(2) *in silico* 解析による化学物質と細胞内受容体の相互作用の評価、(3) 化学物質の臓器特異的影響の評価、を実施した。このため、胚を用いた曝露試験を行い、画像・ムービー解析による発生毒性の評価、リアルタイム PCR 法による発現変動遺伝子の同定と定量、アンタゴニストやノックダウン (KD) 処置による受容体遺伝子の機能解析を行うとともに、成魚を用いた化学物質の臓器特異的影響の評価のための基礎検討を行った。

4. 研究成果

(1) PXR・AHR を介した CYP 発現制御機構

ゼブラフィッシュ胚を用いて化学物質による PXR-CYP シグナル伝達系への影響を評価した。このためまず、既報のレポーター遺伝子アッセイ系においてゼブラフィッシュ PXR に対して高いアゴニスト活性を示すことが知られているプレグネノロン (PN: 1~10 μ M) を初期胚に曝露した。その結果、PN は濃度依存的に PXR・AHR2・CYP1A・2AA1・2AA12・3A65・3C1 mRNA の発現を誘導した。また、AHR 作用薬である PCB126 (0.5~10 nM) は濃度依存的に PXR・AHR2・CYP1A・2AA12・3A65・3C1 mRNA の発現を誘導した。次に PN および PCB126 による PXR・AHR2・CYP1/2/3 mRNA の誘導に対する PXR・AHR2 介在性を検討した。モルフォリノアンチセンス法による PXR-KD 処置は、PN による PXR・AHR2・CYP1/2/3 mRNA の誘導を抑制した(図1)。これに対し、AHR2-KD 処置は、上記遺伝子の発現誘導を抑制しなかった。また、PCB126 による PXR の誘導は AHR2 および PXR いずれの KD 処置でも抑制されたが、PCB126 による CYP1/2/3 遺伝子の誘導は AHR2-KD 処置のみで抑制された(図2)。これらの結果から、PXR がセルフアップレギュレーションされること、ならびに PXR・AHR2 は CYP1/2/3 とそれぞれの受容体の発現調節に関与していることが示唆された。以上の結果は、哺乳類と同様、魚類の生体異物応答に PXR・AHR が重要な役割を担うことを示している。他方、

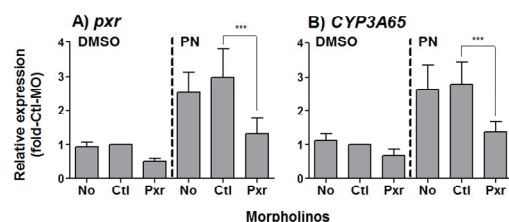


図1. ゼブラフィッシュ胚におけるプレグネノロン (PN: 3 μ M) 誘導性の *pxr* (A) および *CYP3A65* (B) mRNA 発現に対する Pxr モルフォリノの効果

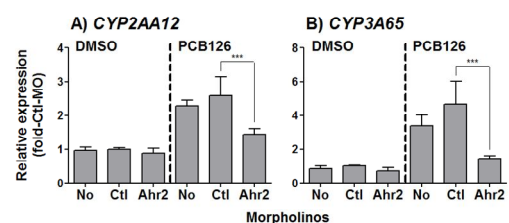


図2. ゼブラフィッシュ胚における PCB126 (5 nM) 誘導性の *CYP2AA12* (A) および *CYP3A65* (B) mRNA 発現に対する Ahr2 モルフォリノの効果

魚類は哺乳類と異なり、PXR と AHR の間に双方向性のクロストークが存在することが示唆された。

(2) PXR アレルと *in vivo* 化学物質応答性

ゼブラフィッシュではこれまで複数の PXR アレルが同定され⁵⁾、*in vitro* レポーター遺伝子アッセイ系を用いた最近の研究⁶⁾では PXR アレル間でアゴニストによる転写活性化能の顕著な差が認められている。本研究ではこれら PXR アレルと *in vivo* 化学物質応答性に関する基礎検討を、PXR アゴニストであるクロトリマゾール (CLO) を用いて実施した。複数の雌雄成魚 (TL) のランダム交配から得た受精卵 (20 個/ペトリ皿) を用いて CLO (3 μM) の曝露試験

を繰り返し実施したところ、PXR 標的遺伝子である CYP3A65 の mRNA 誘導性に曝露群間で差異が認められた。CYP3A65 高誘導性および CYP3A65 低誘導性を示した曝露群について、それぞれの cDNA を用いて PXR の塩基配列を解析したところ、一塩基変異 (SNPs) の出現パターンに差異が認められ、そのうち 11 か所はアミノ酸レベルでの変異につながるものであった (表 1)。CYP3A65 高誘導性を示した曝露群の PXR は、既報^{5,6)}における PXR*3 の配列に最も近かったのに対し、CYP3A65 低誘導性を示した曝露群の PXR は、PXR*2 および PXR*5 の配列に最も近かった。この結果は、既報の *in vitro* レポーター遺伝子アッセイ系において CLO 処置で PXR*3 は転写活性化能を有したのに対し PXR*5 では転写活性化能がほとんどみられなかった結果と矛盾しなかった。すなわち、本研究の初期胚を用いた *in vivo* CLO 曝露試験でみられた曝露群間の CYP3A65 誘導性の差異は、少なくとも一部は、それぞれの曝露群における PXR 転写活性化能の差異によるものと推察された。

表1. クロトリマゾール処置胚でみられたCYP3A65の高誘導性および低誘導性の曝露群におけるゼブラフィッシュPXRのアミノ酸配列優位性とその部位

| アミノ酸部位 | PXR配列 | | PXR*3 | PXR*5 |
|--------|------------|------------|-------|-------|
| | CYP3A65高誘導 | CYP3A65低誘導 | | |
| 127 | M>L | L=M | M | L |
| 143 | L>P | P>L | L | P |
| 176 | D>G | G>D | D | G |
| 184 | S>I | I>S | S | I |
| 202 | M>V | V=M | M | V |
| 208 | P>S | S>P | P | S |
| 218 | F>C | C | F | C |
| 220 | T>S | S | T | S |
| 232 | R=G | G>R | R | G |
| 233 | N>S | S>N | N | S |
| 385 | H>N | N=H | H | N |

アミノ酸配列の優位性は、ヌクレオチド配列のクロマトグラムにおけるピーク長の大小に基づいて決定した。PXR*3およびPXR*5の配列は Lille-Langøy et al. (2019)から引用した。

(3) CYP1A/AHR フィードバック機構攪乱の発生影響

AHR の強力な内因性リガンドと考えられている 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) をゼブラフィッシュ胚に曝露 (10 もしくは 100 nM) したところ、それ自体では毒性を示さなかったものの、CYP1A-KD + FICZ 曝露群では致死率の増加や心臓周囲浮腫、体幹血流障害などが有意に認められた (図 3)。また CYP1A-KD 胚において FICZ (100 nM) の

遺伝子発現への影響を評価したところ、曝露後 6 時間 (6 hpt) では測定したすべての AHR 標的遺伝子 (CYP1A・IC1・IC2・AHRRa・b) の mRNA 発現量は顕著に増加し、時間経過 (24 hpt、48 hpt) とともに誘導倍率は低減する傾向を示した。こうした CYP1A-KD によるフェノタイプや遺伝子発現に対する影響は、FICZ 濃度依存的であった。続いて、CYP1A-KD によって顕在化した FICZ の毒性や遺伝子発現誘導に対する AHR2 の役割を検討したところ、CYP1A-KD 胚で認められた FICZ の毒性は AHR2-KD によって有意に改善するとともに、CYP1A 発現の誘導も消失した。以上の結果は、FICZ の生理的影響の発現に CYP1/AHR フィードバック機構が重要であることを示唆するとともに、CYP1 分子種の阻害がこのフィードバック機構を攪乱し AHR 介在型の毒性を引き起こすことを示唆している。

(4) *in vivo* および *in silico* 解析によるビスフェノール A 代替物質および妊馬由来エストロゲン類のエストロゲン様作用

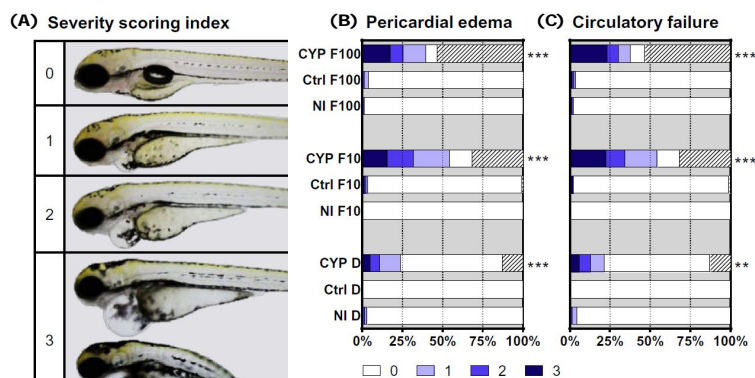


図 3. ゼブラフィッシュ胚における FICZ (単位: nM) 誘発性の心血管毒性に対する CYP1A モルフォリノの効果 (A: 心臓周囲浮腫の重篤度スコアリングのイメージ、B: 心臓周囲浮腫発生率、C: 体幹血流低下発生率) (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

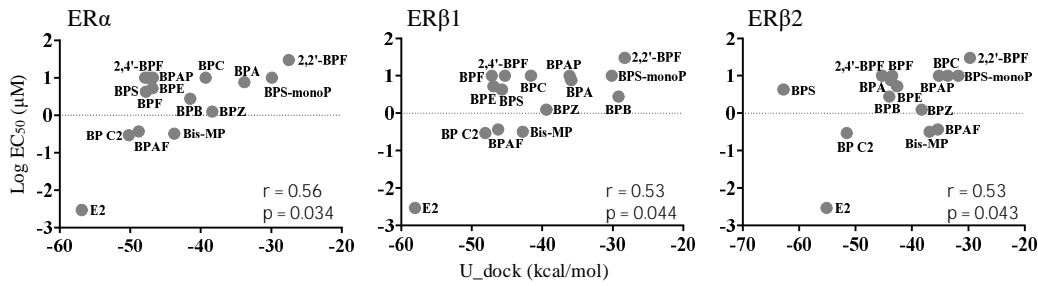


図4. *in silico* 解析によるERサブタイプとビスフェノール代替物質の相互作用エネルギーと*in vivo* 解析によるCYP19A1b誘導のEC₅₀値との相関関係(スピアマン順位相関)

ビスフェノール A (BPA) は、エストロゲン受容体 (ER) を介した内分泌攪乱作用や中枢神経系に対する毒性を引き起こすことから、国内外でリスクの再評価や規制が実施されてきた。一方、BPA の代替物質として BPS、BPF、BPAF などの利用が近年増加しつつあるが、その安全性評価は立ち遅れている。そこで本研究では、ゼブラフィッシュを用いた *in vivo*・*in silico* 解析により多様なビスフェノール A 代替物質のエストロゲン様作用を評価・比較した。まず、胚を用いて *in vivo* 曝露試験を行い、ER 標的遺伝子 (CYP19A1b) の mRNA 発現量に関する用量 - 応答曲線より、CYP19A1b 誘導能を指標とした 50% 影響濃度 (EC₅₀) ならびに最大効力 (E_{max}) 相対効力 (REP) を算出した。EC₅₀ および E_{max} による比較では、BP C2 および BPAF は、最大効力は低いが高相対的に高い用量効果を示した。一方、BPA、BPE、BPF は、用量効果は相対的に低いが、17β エストラジオール (E2) と同等の高い最大効力を示した。また Bis-MP は、用量効果・最大効力ともに高値を示した。REP による比較では、Bis-MP が他のビスフェノール類と比べ高い値を示した。次いで、分子シミュレーションソフトを用いて ER の 3D ホモロジーモデルを構築し、ビスフェノール A 代替物質との相互作用を *in silico* でシミュレーションした。その結果、各 ER サブタイプ (ERα, ERβ1, ERβ2) との相互作用エネルギーが低い物質ほど、*in vivo* における CYP19A1b 誘導の EC₅₀ 値は有意に低値を示した(図4)。これに対し、REP と相互作用エネルギーの関係は、ERβ1 のみ有意な負の相関関係を示した。また、新たな水圏環境汚染物質として注目を集めている妊馬由来エストロゲン類について、本研究で構築した *in vivo*・*in silico* 評価系によりエストロゲン様作用を評価したところ、ビスフェノール類と同様の結果を得た。以上より、ER サブタイプとの相互作用を *in silico* 解析することで、多様な化合物の *in vivo* エストロゲン様作用の用量効果を予測できることが示唆された。

(5) リン酸エステル系難燃剤およびその代謝物の発生毒性

臭素系難燃剤の代替物質として世界中で使用が増加しているリン酸エステル系難燃剤 (OPFRs) とその代謝物を対象として、胚を用いた発生毒性の評価を実施した。その結果、triphenyl phosphate (TPHP) の代謝物 HO-*p*-TPHP で TPHP よりも CYP19A1b mRNA 誘導が顕著であったことから、ER に対する代謝的活性化が示唆された。さらに、HO-*m*-TPHP や HO-*p*-TPHP では TPHP と同等の用量効果で心臓周囲浮腫や全身血流の低下といった心血管毒性が認められた。また、tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate (TDCIPP) とその代謝物 BDCIPP でも心血管毒性は認められたが、その毒性は親化合物の方が代謝物よりも強かった。心血管毒性を示した OPFRs 曝露胚では vascular endothelial growth factor Aα (vegfaa) の発現増加がみられたことから、これら OPFRs の心血管毒性は血管透過性亢進と関連していると推察された。また一部 TDCIPP や TPHP の曝露胚で体躯の矮小化と growth hormone 1 (gh1) もしくは insulin-like growth factor 1 (igf1) 発現量の低下も認められた。OPFRs 曝露胚でみられた成長阻害は、プロプラノロールとの共処置により緩和されたことから(図5)、GH/IGF 系のホルモン分泌低下に起因すると推察された。

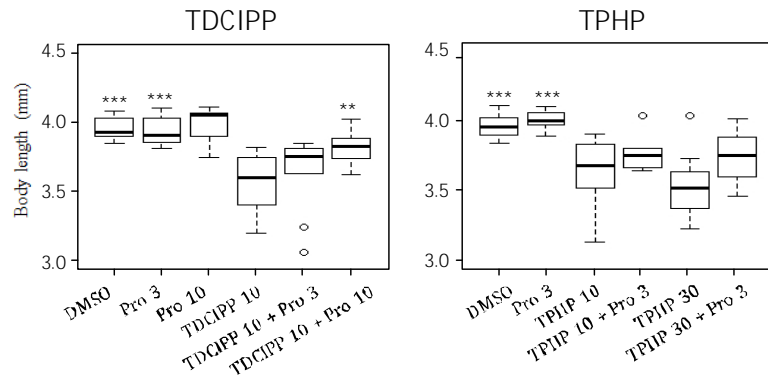


図5. リン酸エステル系難燃剤による成長阻害とプロプラノロールによる成長阻害の回復効果(化学物質の曝露濃度の単位は μM、Pro=プロプラノロール、TDCIPP もしくはTPHP曝露群との有意差をアスタリスクで示した。** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)。

(6) 成魚肝臓における CYP 発現プロファイル

高機能シーケンサーを用いた RNA-seq 解析により、ゼブラフィッシュの雌雄に発現する CYP 分子種 mRNA 発現量の pie chart の作成に成功した(図 6)。雌雄でともに発現量が高かった CYP 分子種は、CYP2AD2、CYP3A65、CYP1A、CYP2P9、CYP2Y3 であった。発現量の雌雄差は、CYP1A、CYP1B1、CYP1D1、CYP2N13、

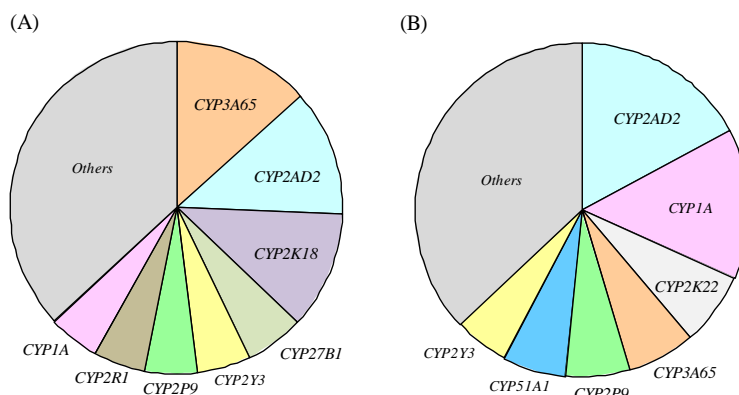


図 6. RNA-seq解析で明らかにしたゼブラフィッシュ成魚肝臓のCYP発現パターン (A)メス、(B)オス

CYP2AD2、CYP2P9 で認められ、いずれも雄>雌であった。本検討により、ゼブラフィッシュの成魚肝臓に発現する主要な CYP 分子種として CYP2AD2 や CYP2Y3 などオーファン CYP の寄与が示され、これら分子種の肝臓における生理的・薬物代謝的な役割が推察された。今後は小腸や鰓など、異物代謝に重要と予想される臓器での CYP 発現パターンを解析するとともに、様々な化学物質による主要 CYP 分子種の発現変動を評価すること、ならびに本モデル動物で未解明な点が多い CYP の薬物代謝能や CYP が関与する薬物動態を明らかにすることが期待される。

本研究により、ゼブラフィッシュを用いて多様な化学物質の発生毒性や内分泌攪乱を明らかにするとともに、一部についてはその分子メカニズムの一端も明らかにすることができた。今後も関連研究を継続することで、細胞内受容体シグナル伝達系の攪乱に起因する毒性を特定できるだけでなく、細胞内受容体を介した作用が疑われる医薬品等の安全性評価や環境汚染物質の生態毒性試験法として発展的に活用することも期待される。こうした研究成果は、医療・環境分野における化学物質リスク評価の指針となるだけでなく、わが国の化学物質管理政策にも資すると考えられる。

< 引用文献 >

- Teraoka, H., Kubota, A., Dong, W., 他 6 名. Role of the cyclooxygenase 2–thromboxane pathway in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced decrease in mesencephalic vein blood flow in the zebrafish embryo. *Toxicology and Applied Pharmacology* 234, 33-40, 2009.
- Teraoka, H., Ogawa, A., Kubota, A., 他 3 名. Malformation of certain brain blood vessels caused by TCDD activation of Ahr2/Arnt1 signaling in developing zebrafish. *Aquatic Toxicology* 99, 241-247, 2010.
- Kubota, A., Stegeman, J. J., Woodin, B. R., 他 5 名. Role of zebrafish cytochrome P450 CYP1C genes in the reduced mesencephalic vein blood flow caused by activation of AHR2. *Toxicology and Applied Pharmacology* 253, 244-252, 2011.
- Jonsson, M. E., Kubota, A., Timme-Laragy, A. R., 他 2 名. Ahr2-dependance of PCB126 effects on the swimbladder in relation to expression of CYP1 and cox-2 genes in developing zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology* 265, 166-174, 2012.
- Bainy, A. C. D., Kubota, A., Goldstone, J. V., 他 5 名. Functional characterization of a full length pregnane-X-receptor, expression in vivo, and identification of PXR alleles in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology* 142-143, 447-457, 2013.
- Lille-Langøy, R., Karlsen, O. A., Myklebust, L. M., 他 6 名. Sequence variations in *pxr* (*nr1i2*) from zebrafish (*Danio rerio*) strains affect nuclear receptor function. *Toxicological Sciences* 168, 28-39, 2019.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Kubota, A., Kawai, Y. K., Yamashita, N., Lee, J. S., Kondoh, D., Zhang, S., Nishi, Y., Suzuki, K., Kitazawa, T., Teraoka, H. Transcriptional profiling of cytochrome P450 genes in the liver of adult zebrafish, *Danio rerio*. *The Journal of Toxicological Sciences* 44, 345-356, 2019, 査読有.

DOI: 10.2131/jts.44.347

Wincent, E., Kubota, A., Timme-Laragy, A. R., Jonsson, M. E., Hahn, M. E., Stegeman, J. J. Biological effects of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) in vivo are enhanced by loss of CYP1A function in an Ahr2-dependent manner. *Biochemical Pharmacology* 110-111, 117-129, 22016, 2016, 査読有.

DOI: 10.1016/j.bcp.2016.04.012

Lemaire, B., Kubota, A., O'Meara, C. M., Lamb, D. C., Tanguay, R. L., Goldstone, J. V., Stegeman,

J. J. Cytochrome P450 20A1 in zebrafish: Cloning, regulation and potential involvement in hyperactivity disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology* 296, 73-84, 2016, 査読有.

DOI: 10.1016/j.taap.2016.02.001

Kubota, A., Goldstone, J. V., Lemaire, B., Takata, M., Woodin, B. R., Stegeman, J. J. Role of pregnane X receptor and aryl hydrocarbon receptor in transcriptional regulation of pxr, CYP2, and CYP3 genes in developing zebrafish. *Toxicological Sciences* 143, 398-407, 2015, 査読有.

DOI: 10.1093/toxsci/kfu240

他 9 件

〔学会発表〕(計 32 件)

Kubota, A., Lee, J.S., Wakayama, Y., Nakamura, M., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Hirano, M., Kawai, Y. *In vivo* measurement and *in silico* prediction of estrogenic and anti-estrogenic potency of bisphenol A and its analogues in zebrafish. International Chemical Hazard Symposium in Hokkaido, 2019. (招待講演)

Kubota, A., Wakayama, Y., Lee, J.S., Nakamura, M., Kawai, Y., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Hirano, M., Nakata, H. Evaluating estrogenic and anti-estrogenic potency of bisphenol A analogues *in vivo* and *in silico* using zebrafish. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, 2018.

久保田彰. ゼブラフィッシュを用いた生態毒性試験について. 第 12 回生態影響試験実習セミナー, 2018 年. (招待講演)

Kubota, A., Wakayama, Y., Nakamura, M., Kawai, Y., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Hirano, M., Nakata, H. *In silico* prediction and *in vivo* measurement of estrogenic activity of bisphenol analogues in zebrafish. SOT 57th Annual Meeting and ToxExpo, 2018.

森田友理, 若山裕己, 芳之内結加, 岩田久人, 川合佑典, 久保田彰. 有機リン系難燃剤およびその代謝物による発達期ゼブラフィッシュに対する影響. 第 44 回日本毒性学会学術年会, 2017 年.

久保田彰. ゼブラフィッシュにおける薬物代謝酵素の網羅的解析: 魚類とヒト健康影響のモデル動物の観点から. 環境リスク・健康研究センター特別講演会, 2016 年. (招待講演)

久保田彰. 発達期ゼブラフィッシュをモデルとした化学物質の毒性発現機構の解析. 第 7 回 LaMer 特別講演会, 2016 年. (招待講演)

久保田彰, Emma Wincent, John, J. Stegeman. 発達期ゼブラフィッシュにおける CYP1A/AHR フィードバック機構攪乱の影響. 第 22 回日本環境毒性学会研究発表会, 2016 年.

Salanga, M.C., Kubota, A., Lemaire, B., Harbeitner, R., Gusenleitner, D., Monti, S., Stegeman, J.J., Goldstone, J.V. Characterization of a Pxr-null zebrafish. SOT 55th Annual Meeting and ToxExpo, 2016.

久保田彰, Jared V. Goldstone, John J. Stegeman. 魚類における PXR・AHR を介したシトクロム P450 発現制御機構の特徴. 第 21 回日本環境毒性学会研究発表会, 2015 年.

久保田彰, Jared V. Goldstone, Emma Wincent, John J. Stegeman. ゼブラフィッシュのリガンド依存性転写因子とシトクロム P450. 第 42 回日本毒性学会学術年会, 2015 年.

久保田彰, John J. Stegeman. 魚類におけるシトクロム P450 の発現制御機構と代謝特性. 第 42 回日本毒性学会学術年会, 2015 年.

Kubota, A., Goldstone, J.V., Lemaire, B., Stegeman, J.J. Role of pregnane X receptor and aryl hydrocarbon receptor in transcriptional regulation of PXR, CYP2, and CYP3 genes in developing zebrafish. 19th International Conference on Cytochrome P450 Biochemistry, Biophysics, and Biotechnology, 2015.

Goldstone, J.V., Harbeitner, R., Kubota, A., Lemaire, B., Stegeman, J.J. The PXR “gene battery” in zebrafish. 18th International symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms, 2015.

Kubota, A., Goldstone, J.V., Lemaire, B., Takata, M., Woodin, B.R., Stegeman, J.J. Reciprocal cross-talk between PXR and AHR2 signaling in response to their putative agonists in developing zebrafish. 18th International symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms, 2015.

Kubota, A., Goldstone, J.V., Lemaire, B., Harbeitner, R., Salay, L., Stegeman, J.J. Differences in responses to putative PXR agonists associated with PXR alleles in zebrafish embryos. 18th International symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms, 2015.

他 16 件

〔その他〕

ホームページ等

<http://univ.obihiro.ac.jp/~toxicology/index.html>