

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H00788

研究課題名（和文）内外環境の攪乱による次世代影響評価：発達障害と性成熟障害のメカニズムの検証と予防

研究課題名（英文）Assessment of the impact of the disturbance in endo-and-xeno environment on the next-generation: study on the mechanism for sexual immaturity and developmental disorders and the preventive method

研究代表者

石井 祐次 (Ishii, Yuji)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：90253468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではダイオキシンを内外環境攪乱化学物質として捉え、ラットやマウスに対する次世代影響を検討し、それに対する予防法を構築することを目指した。成長ホルモン低下に重要な遺伝子としてDAPL1を同定した。Dapl1欠損マウスを作製し検討を続けている。ラット・マウスのUGTを包括的に調べ、グルココルチコイド抱合に關与する主要分子種を同定、ヘテロ欠損マウスも作製した。性未成熟に対しては、リポ酸を汎用性の高い混合飼料で母体から与えることで胎児期だけでなく成長後の改善が可能であることが示唆された。その他、母体におけるプロラクチン低下に関して、次世代、次々世代における母乳量の低下についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、実験動物をモデルとして行われたものであり、比較的低用量であるが環境中レベルよりは高い濃度で実施され、ヒトと実験動物ではダイオキシンへの感受性に違いがあることには留意する必要があります。但し、ヒトでも環境からの低レベルダイオキシン等への暴露を免れることは難しく、生物学的半減期も長いことから基礎的研究として重要と考えます。内外環境の攪乱による次世代影響の機構とその予防法を構築することは、環境中の有害因子レベルの低減方法の構築を呼びかけることに加えて、性未成熟、発育障害さらには母体側の虐待への改善策を提起することになり、健康指針につながるものが期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this study, we considered dioxins as a chemical substance capable of disturbing both the internal and external environments. We examined the adverse effects of dioxins evoked on the next generation by using pregnant rats and mice, aiming to develop a safe and efficient preventive method toward these substances' undesirable effects. DAPL1 was identified as an important gene for reducing growth hormone at critical period. Then, Dapl1-deficient mice were constructed and are continuously being used for further research and characterization. We comprehensively investigated UGT in rats and mice, identified the major isoform involved in glucocorticoid conjugation. In addition, the hetero-knockout mice have been established. Further, we showed that lipoic acid-enriched diet until weaning is effective to improve sexual immaturity at puberty. Finally, with regards to prolactin's decrease in the dams, we were also able to elucidate the decrease in milk yield for the second next generation.

研究分野：衛生薬学

キーワード：ダイオキシン 次世代影響 黄体形成ホルモン 成長ホルモン プロラクチン

1. 研究開始当初の背景

胎児発育不全と生後の発達障害は、先進国で近年増加している喫緊の課題である。一方、環境中のダイオキシンレベルと発達障害の関係を示唆する疫学研究もある(1)。筆者らは、低レベルのダイオキシンに暴露した母体の胎児および新生児に成長遅延が見られることを見出し、既に、胎児および新生児期の脳下垂体の成長ホルモン(GH)低下と発達障害の関連を報告している(2)。筆者らは、これらの事実が、21世紀に至るまでに既に世界的に広がった環境汚染が背景にあるとの仮説を提示する。油症の主たる原因は、ダイオキシン類であると認識されている。その毒性発現機構は大変重要であるが、このような高レベルの食品汚染による事故はまれである。筆者らが着目しているのは、環境中からの暴露としても起こり得るレベルの、低レベル暴露の問題である。これまでに、母親への低用量のダイオキシン暴露により、GHが低下することは分かったが、それがどのような機構で起こるのかについては、まだ十分には明らかになっていない。また、予備的検討で母体側の子育てホルモンであるプロラクチン(PRL)の低下作用が見出されており、次世代安寧に向けた治療および防御策を見出すことが待たれている。また、筆者らは、これまで代謝酵素の多様な制御機構についての解析を重ねて来た。今、この二つの別々のプロジェクトを俯瞰すると、研究領域がクロスオーバーしていることが見えてくる。我々は、内外環境物質応答の研究と、代謝酵素の研究は、バラバラ別々のものではなく、相互に関連するものであることを認識し、本研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、体内環境と体外環境(内外環境)の攪乱を通じた、次世代影響の機構を解明する。環境中のダイオキシンレベルと発達障害の関係を示唆する疫学研究がある。当研究室では、低レベルのダイオキシンに暴露した母体の胎児および新生児に成長遅延が見られること、これが脳下垂体のGH低下によることを見出した。本研究では、胎児期の脳下垂体でのGH低下の分子機構を解明するとともに、母親側のグルココルチコイド抱合に關与するUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)分子種の同定を行う。また、当研究室で見出している母体側の子育てホルモンであるPRLの低下作用の機構についても次世代影響を検討し、黄体形成ホルモン(LH)低下へのリポ酸等による軽減作用を検証し次世代安寧に向けた防御策を提示することを目指す。

検討項目は下記の通り

- ①ダイオキシンの標的因子の探索:GH低下機構に関する研究
- ②DAPL1の生理的機能に関する研究:Dapl1ノックアウトマウスの作製とその特性評価
- ③昆虫細胞Sf9でのラットおよびマウスUGT分子種の発現系の構築とグルココルチコイド抱合に關与するUGT分子種の同定、そのノックアウトマウスの作製
- ④ダイオキシン妊娠期暴露によるLH低下作用の機構解析とリポ酸による介入
- ⑤ダイオキシン母体暴露による母体側への影響:PRL低下による育児減退について、次世代影響として關与するマイクロRNAの探索。母乳量への影響の解析

3. 研究の方法

動物実験 雌雄のWistarラットを一晩同居させた。翌朝、雌ラットの腔内に精子が確認された場合、その日を妊娠0日目とした。妊娠15日目(GD15)に、コーン油に溶解させたTCDDを1 μ g/kg/2 mLの用量で単回経口投与した。対照群にはコーン油のみを投与した。GD17、18、19、20および21日目に胎児の下垂体を摘出した。また、PRLに関する実験では、複数世代の解析のため、育児21日目に離乳させたF1雌児について、28日齢で血液採取してPRLレベルを測定、あるいは成熟期まで飼育して妊娠・出産後に母乳量を評価した。さらにF2出生雌児についても同様に血液を採取すると共に、妊娠・出産後の母ラットに対して母乳量を評価した。リポ酸介入実験では、0.35%および0.05%リポ酸を含むCE-2(日本クレアにて受託調製)をそれぞれ、高用量と低用量として、TCDD投与するGD15より普通の餌CE-2に代えて与え、GD20に胎児の視床下部と下垂体を摘出した。また、自然に産ませ離乳時まで0.35%リポ酸による介入を続け、児の性的二型性の指標について調べた。また、AHR-ヘテロ欠損ラット(3)同士を交配させ、GD15にTCDD投与し、GD20に胎児の視床下部、下垂体を解析した(4)。

本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第12条第4号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認のもとに、動物の苦痛を可能な限り軽減して実施した。

母乳量測定 育児4日目の母体に対して、母乳採取前に2 μ g/mLオキシトシンを皮下投与した。セボフルラン吸入麻酔下で、アスピレーターを装着した片手持ち搾乳器(KN-591, 夏目製作所)を用いて乳房吸引法より搾乳を行った。乳房への物理的傷害を避けるため、各乳房からの搾乳時間は連続5分間とした。合計6乳房より搾乳を行い、得られた母乳重量を計測した(5)。

リアルタイム RT-PCR 脳下垂体または細胞より total RNA を抽出したのち、PrimeScript RT reagent kit with gDNA Eraser (タカラバイオ社)を用いて cDNA を合成した(6)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green Master Mix (Thermo-Fischer Scientific 社)を用いて mRNA 発現量を定量した。解析にあたり、ターゲット mRNA の threshold cycle (Ct) 値を β -actin mRNA の Ct 値で補正した。

Enzyme immunoassay PRL、LH およびテストステロン濃度は、市販のキットを用いて添付説明書に従って測定した。結成は、各キットに添付のバッファーにて適宜希釈して測定した。

マイクロアレイおよびリアルタイム RT-PCR による miRNA 発現量解析 採取した脳下垂体より miRNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて total RNA を抽出し、ラベリングののち、Rat miRNA マイクロアレイ (8x15K) (Agilent Technologies) に付した。有意な変動が示唆された miRNA については、TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit ならびに TaqMan Advanced miRNA Assays (Applied Biosystems) を用いて発現量の解析を行った。TCDD を母体に処理し、GD18 の雌雄胎児脳下垂体を用いて DNA マイクロアレイ解析を行った (7)。遺伝子ノックダウンは、未処理胎児より単離した脳下垂体細胞に siRNA を導入し行った。

4. 研究成果

①ダイオキシンの標的因子の探索 GH 産生細胞数の減少を引き起こすダイオキシンの標的因子を探索するため、雌雄胎児脳下垂体を用いて DNA マイクロアレイ解析を行った。ダイオキシンによる影響が雌雄に共通して認められた遺伝子の中で、変動の傾向が GH と類似した遺伝子につき、胎児期 (GD17-21) の変動状況を解析した。その結果、Death associated protein-like 1 (DAPL1) の発現のみが、雌雄胎児ともに GH 低下が出現する GD18 より TCDD 依存的に低下する事実が判明した (Fig. 1A)。また、aryl hydrocarbon receptor (AHR) 欠損ラットを用いた解析により、TCDD による DAPL1 ならびに GH の発現低下は AHR 活性化を介して起こることも確認できた。そこで、GH 低下に対する DAPL1 の寄与を明確にするため、DAPL1 siRNA を胎児脳下垂体細胞に導入し、GH を含む脳下垂体ホルモンの mRNA 発現量を定量した。その結果、DAPL1 発現抑制により、GH 発現が顕著に減少することが明らかとなった (Fig. 1B)。また、新生児より調製した脳下垂体細胞においても同様の検討を行ったが、DAPL1 siRNA 処理による GH 発現低下は認められなかった。

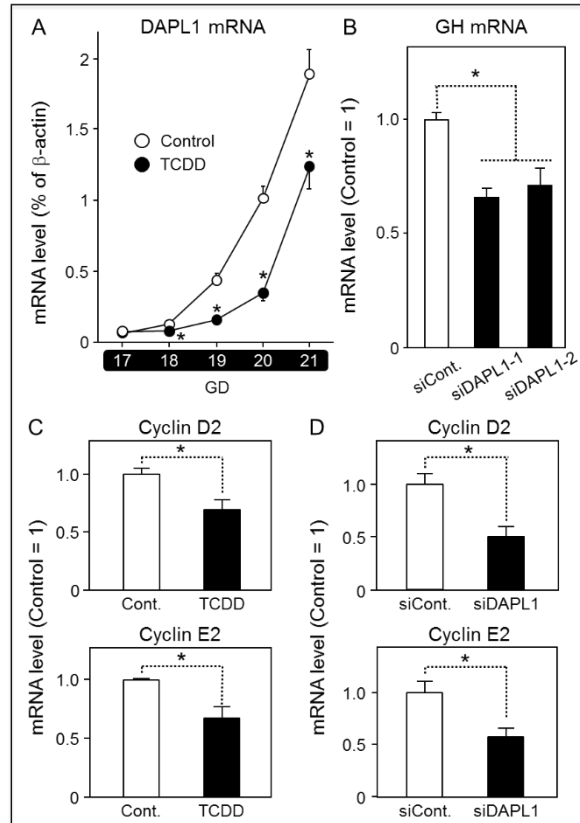


Fig. 1 ダイオキシンによる DAPL1 発現低下とそれに基づく GH 産生細胞の増殖抑制

(A) ダイオキシンによる、胎児期の DAPL1 mRNA 発現の低下 (B) DAPL1 siRNA 処理による GH mRNA 発現の抑制 (C) TCDD による胎児 cyclin D2 および cyclin E2 発現の低下 (D) 胎児脳下垂体細胞への DAPL1 siRNA 処理による cyclin D2 および cyclin E2 発現の低下 (*, p<0.05) (7)

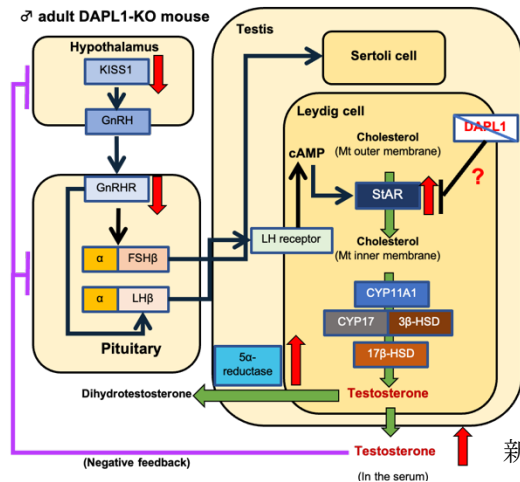


Fig. 2. Effect of DAPL1 ablation on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis of male adult mice (9)

C57BL/6J と交配させ、F1 マウスを作成し、さらに交配を続け Dap11-ホモ欠損 (KO) マウスを得た。雌雄の Dap11-ヘテロ KO マウスの交配により得られた、Dap11-ホモ KO マウスと野生型マウスの成熟後に血液を採取するとともに、脳および精巣を採取して比較した。DAPL1 欠損により、精巣における steroidogenic acute regulatory protein (StAR) の発現量が成獣マウスで増加し、これを起点として血清中の testosterone 濃度が増加することが示唆された。Testosterone の過剰分泌により、視床下部-脳下垂体軸における kisspeptin (KISS1) と gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) の mRNA の発現が負のフィードバック制御により低下し、その結果、ゴナドトロピン mRNA の減少傾向が見られた。また、Dap11 を一過性発現させた I-10 細胞では、StAR 及び 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) mRNA の発現が有意に低下し、培地中の testosterone レベルも低下した。これらの結果から、DAPL1 は精巣のステロイド産生系において重要な役割を果たしていることが示唆された (Fig. 2)(9)。

DAPL1 の機能は殆ど理解されていないが、唯一の報告として細胞増殖に寄与することが示唆されている (8)。TCDD は脳下垂体において DAPL1 発現抑制を標的として cyclin D2 および cyclin E2 の発現を胎児期特異的に低下させ、GH 産生細胞数ならびに GH 発現を減少させるとの新規毒性機構が見出された (7)。

②Dap11-欠損マウスの作製とその特性評価

Crisper-Cas9 法により Dap11 遺伝子の Exon2 と Exon3 を挟む領域を欠失させた C57BL/6J マウスを作成した。得られたキメラマウスを野生型

③マウスおよびラットの全 Ugt 分子種の発現系構築とグルココルチコイド抱合に関する Ugt 分子種の同定

当研究室のダイオキシンによる後世代毒性に関する研究において、妊娠ラットがダイオキシンに低用量暴露すると、児の GH が低下し、発育障害が起こることが明らかにされている (2)。母親のコルチコステロンレベルの低下により、胎児で十分なコルチコステロンレベルが得られないことが GH の低下につながると示唆されている (2)。母親のコルチコステロンレベルの低下に抱合活性の上昇を推定した。マウスおよびラット肝臓の全 Ugt 分子種の発現系を用いて、グルココルチコイドであるコルチゾールを基質とした包括的な活性測定を行った。マウスとラットで主要分子種を同定した (未掲載)。コルチゾールは、ヒトにおいて UGT2B7 が抱合に関与することが報告されているが (10)、ラットおよびマウスにおいて抱合に関与する Ugt 分子種はこれまで未同定であった。本研究により、初めてラットおよびマウス肝におけるコルチゾールの抱合に関与する Ugt 分子種を同定することができた。そこで、グルココルチコイド代謝酵素であるこの分子種の役割を明らかにするため、CRISPR-Cas9 法を用いて、ヘテロ欠損型マウスを作製した。この肝臓よりマイクロゾームを調製して特異抗体を用いてウェスタンブロットを行って含量が Wild-type に比べ半分程度にまで低下していることを確認した。

④ダイオキシン妊娠暴露による LH 低下作用の機構解析とリポ酸による介入

リポ酸を混合飼料とすることで、高用量 0.35% で改善傾向が、低用量 0.05% で有意な改善が認められ、非侵襲的に LH 低下作用を改善し正常レベルに快復出来ることが分かった (未掲載)。リポ酸合成は SAM が補因子として必要とされることより (11)、S-adenosylmethionine (SAM) に着目した検討を行った。その結果、TCDD 母体暴露により胎児視床下部における SAM が有意に減少していることが明らかになった。また、これにリポ酸を併用することで SAM 量は回復することが明らかになった。この回復は、SAM が α -リポ酸の生合成に必須であると同時に、ATP とメチオニンから生合成されるため、リポ酸補給により ATP が回復したこと (12) に起因すると推定される。TCDD は aryl hydrocarbon receptor (AHR) 活性化を介して葉酸代謝系に影響を及ぼし、リポ酸混餌の補給により障害から回復する葉酸代謝経路は、メチル基転移を介して SAM の合成・代謝経路と交差している。また、葉酸は胎児の成長に欠かせない栄養成分であるため、TCDD が葉酸代謝に影響を及ぼすか否か検討を行った。その結果、TCDD 母体暴露により葉酸代謝経路の酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) および 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (MTR) の mRNA 発現量が胎児視床下部において増加していることが明らかになった (Fig. 3)。また、この障害はリポ酸補給により回復した。一般的にダイオキシンによる毒性は、細胞質に局在する芳香族炭化水素受容体 AHR の活性化による遺伝子発現の変動に基づいて生起することが明らかとされている (13)。ダイオキシン母体暴露の次世代における性未成熟にも AHR が関与する (4)。そこで、TCDD 母体暴露の AHR ノックアウトラット胎児の視床下部を解析したところ、野生型で確認された葉酸代謝酵素 mRNA 発現量の変動が見られなくなった (未掲載)。

TCDD 投与時から 0.35% リポ酸混餌の補給を行い、自然に出産させて、リポ酸補給を離乳まで継続して雄児の性成熟を調べた。雄優位な性的二型核である視索前野性的二型核 (SDN-POA) の容量は、TCDD 母体暴露により PND28 雄児において有意に減少したが、この減少は離乳時までのリポ酸補給により有意では無くなった (未掲載)。このことから、リポ酸には TCDD 母胎暴露により引き起こされる雄児の性未成熟に対する改善作用があると期待される。

⑤ TCDD 曝露による F1 雌児の PRL 低下の機構解析

miRNA マイクロアレイの結果、TCDD 母体暴露により、PND28 雌児脳下垂体において 5 種類の miRNA の有意な変動が示唆された (Table 1)。さらに、変動が示唆された miRNA についてリアルタイム RT-PCR 法による発現量の定量を行ったところ、そのうちの 2 種類の miRNA rno-miR-544-3p および rno-miR-181a-2-3p についてアレイの結果と一致する有意な低下が確認された (Fig. 4)。一方で、Web 上のデータベース (miRDB および TargetScan) を用いてこれらの miRNA が PRL mRNA を直接ターゲットとするかを検証したところ、いずれも PRL をターゲットとして有さないことが明らかとなった。このことは、これらの miR が間接的に調節に関わる可能性を想起させる。

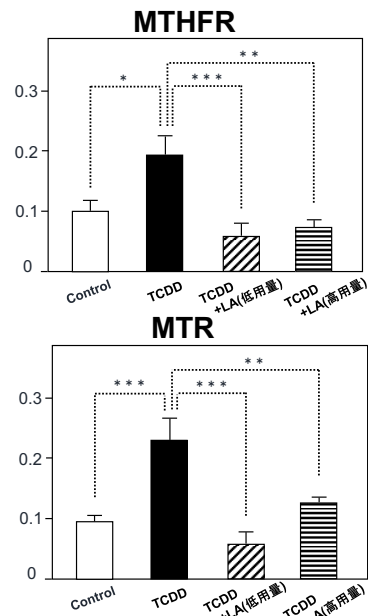


Fig. 3. TCDD による葉酸代謝酵素 mRNA 発現量への影響と α -リポ酸によるその回復。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ and ***, $p < 0.001$.

Table 1. Pituitary miRNAs in the F1 female offspring expected to be changed by maternal exposure to TCDD.

miRNA name	Expression level
rno-miR-6317	Up
rno-miR-6333	Up
rno-miR-544-3p	Down
rno-miR-133c	Down
rno-miR-181a-2-3p	Down

F1 雌児乳腺組織の PRL 低下の毒性学的意義 乳腺組織中 mRNA レベル解析の結果、PRL レベルの有意な低下が見られる PND28 において、PRL 誘導性の乳腺組織の発達を阻害する Leptin の mRNA レベルが有意に増加することが明らかとなった。また PD4 においても同様に乳腺組織中の Leptin mRNA レベ

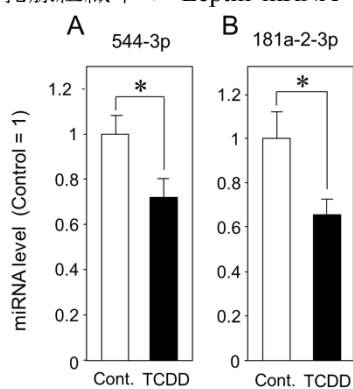


Fig. 4. Effect of maternal exposure to TCDD on the pituitary expression of mo-miR-544-3p (A) and mo-miR-181a-2-3p (B) in the F1 female offspring. *: $p < 0.05$

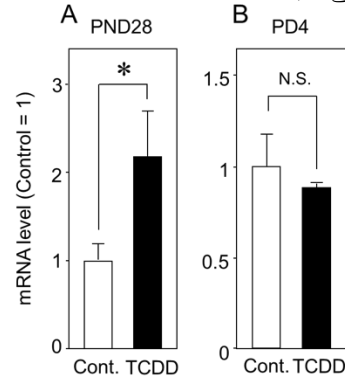


Fig. 5. Effect of maternal exposure to TCDD on the mammary gland expression of Leptin mRNA in the F1 female offspring at PND28 (A) and PD4 (B). *: $p < 0.05$. N.S.; not significant.

ルを解析したが、この時期においては TCDD 母体曝露による有意な変動は確認されなかった (Fig. 5)。TCDD 曝露による母乳量の低下作用の次世代伝播 F0 ラットへの TCDD 低用量曝露は、F2 世代母ラットの母乳量を有意に低下させた (Fig. 6)。これに類似して、F1 世代の母ラットに対しても母乳量低下傾向が認められた。これらの低下作用は、PRL レベルの低下作用と一致していた。同じく TCDD 曝露した F0 母から生まれた F1 世代母の乳腺の発達が阻害され、母乳量が低下したことが示唆された。F1 世代母の母乳は WAP タンパク質レベルが高くなっていた

ものの、全体のタンパク質濃度は変動がなかった (Fig. 7)。従って、母乳量の変動とともに、母乳の質的な変動が起こったと考えられた。

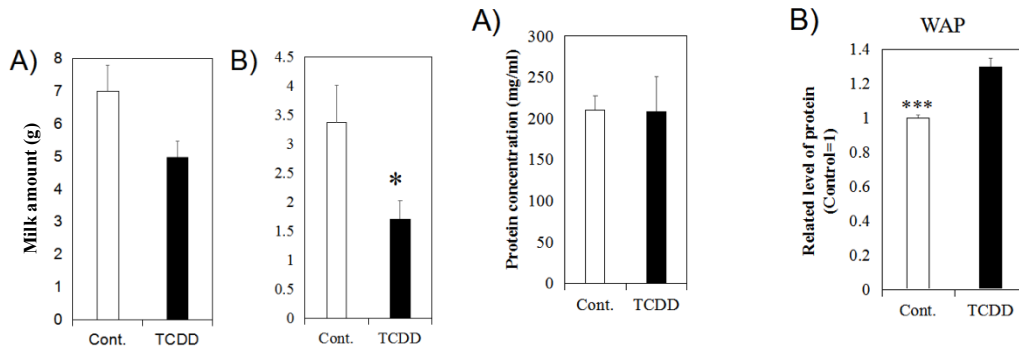


Fig. 6. Effect of TCDD (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at GD15) maternal exposure to F0 dam on the amount of F1 (A) and F2 (B) offspring dam's milk secretion. Significantly different from the control: * $p < 0.05$.

Fig. 7. Effect of TCDD (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at GD15) to F0 dam on the milk protein concentration (A) and protein level of WAP (B) in F1 secreted milk at PD5. Significantly different from the control: *** $p < 0.001$.

考察: GH の調節における臨界期の DAPL1 の重要性が示唆されるとともに (7)、成熟期の Dapl1 が男性ホルモン調節作用を有することが明らかになった (9)。また雄児 GH の低下に母体グルココルチコイド低下が関与するが、抱合に関与する UGT 分子種が初めて明らかになった。また、適切なリポ酸摂取は性未成熟回避の健康指針として期待される。F0 母体のプロラクチン低下が育児減退と発育障害の原因になるが (5)、母乳低下は次世代 F1、次々世代 F2 に及ぶことも分かった。これらについては、内外環境の破綻から次世代を守る研究になると期待され、継続して 2 回目の基盤研究 A で取り組む。

引用文献: 1) Nishijo et al, *J Expo Sci Environ Epi* 18:246 (2008). 2) Hattori et al, *Endocrine* 47:572 (2014). 3) Takeda et al, *J Biol Chem* 292:10586 (2017). 4) Hattori et al, *Biochem Pharmacol* 154:213 (2018). 5) Takeda et al, *Biochem Pharmacol* 178:114106 (2020). 6) Takeda et al, *Mol Pharmacol* 85:74 (2014). 7) Hattori et al, *Biochem Pharmacol* 186:114495 (2021). 8) Ma et al, *Hum Mol Genet* 26:1612 (2017). 9) Chen et al, *Sci Rep* 11:18532 (2021). 10) Girard et al, *Endocrinology* 144:2659 (2003). 11) Cicchillo et al, *Biochemistry* 43:6378 (2004). 12) Koga et al, *PLoS One* 7:1 (2012). 13) Fernandez-Salguero et al, *Toxicol Appl Pharmacol* 140:173 (1996). (下線は当研究室によるもの)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takeda Tomoki, Fujii Misaki, Izumoto Waka, Hattori Yukiko, Matsushita Takeshi, Yamada Hideyuki, Ishii Yuji	4. 巻 178
2. 論文標題 Gestational dioxin exposure suppresses prolactin-stimulated nursing in lactating dam rats to impair development of postnatal offspring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114106 ~ 114106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2020.114106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hattori Yukiko, Takeda Tomoki, Fujii Misaki, Taura Junki, Yamada Hideyuki, Ishii Yuji	4. 巻 186
2. 論文標題 Attenuation of growth hormone production at the fetal stage is critical for dioxin-induced developmental disorder in rat offspring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114495 ~ 114495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyachi Y., Kurohara Ken, Kimura Akane, Esaki Madoka, Fujimoto Keiko, Hirota Yuko, Takechi Shinji, Mackenzie Peter I., Ishii Yuji, Tanaka Yoshitaka	4. 巻 35
2. 論文標題 The carboxyl-terminal di-lysine motif is essential for catalytic activity of UDP-glucuronosyltransferase 1A9	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 466 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyachi, Y., Kurita, A., Yamashita, R., Takamatsu, T., Ikushiro, S., Mackenzie, P. I., Tanaka, Y., Ishii Y.	4. 巻 525
2. 論文標題 Hetero-oligomer formation of mouse UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2b1 and 1a1 results in the gain of glucuronidation activity towards morphine, an activity which is absent in homo-oligomers of either UGT.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 348-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen Hong-bin, Pineda Garcia Jorge Carlos, Arizono Shinako, Takeda Tomoki, Li Ren-shi, Hattori Yukiko, Sano Hiroe, Miyauchi Yuu, Hirota Yuko, Tanaka Yoshitaka, Ishii Yuji	4. 巻 11
2. 論文標題 DAPL1 is a novel regulator of testosterone production in Leydig cells of mouse testis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18532-18532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97961-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Song Yingxia, Kurose Atsushi, Li Renshi, Takeda Tomoki, Onomura Yuko, Koga Takayuki, Mutoh Junpei, Ishida Takumi, Tanaka Yoshitaka, Ishii Yuji	4. 巻 22
2. 論文標題 Ablation of Selenbp1 Alters Lipid Metabolism via the Ppar Pathway in Mouse Kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5334 ~ 5334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yuji Ishii
2. 発表標題 Preclinical Sex Differences in Development Using a Rat Model of Dioxin Exposure
3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS SYMPOSIUM Pharmaceutical Sciences in a Pandemic World (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 袁鳴, 佐野宏江, 西田恭子, 古賀貴之, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin次世代毒性の予防: 児の性未成熟に対する -リボ酸の回復効果
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 袁鳴, 武田知起, 松下武志, 伊豆本和香, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる雌児の低プロラクチン体質の形成機構 : 母体の乳汁分泌抑制の寄与
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野宏江, 李 任時, 陳 宏斌, 古賀貴之, 松尾友樹, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシン母体曝露による胎児性ステロイド合成障害に対する -リボ酸減少の寄与 : 胎児視床下部におけるメチオニン代謝ならびに葉酸代謝に着目した解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 陳 宏斌, 佐野宏江, 李 任時, 服部友紀子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 Death associated protein-like 1 (Dapl1)によるステロイド合成系への影響 : Dapl1欠損マウスを用いた検討
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 陳 宏斌, 佐野宏江, 李 任時 ¹ , 服部友紀子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 Death associated protein-like 1 (Dapl1)による視床下部-脳下垂体-副腎系への影響 : Dapl1欠損マウスを用いた検討
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野宏江, 李 任時, 陳 宏斌, 古賀貴之, 松下武志, 松尾友樹, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシン母体曝露による胎児ゴナドトロピン低下機構：胎児視床下部の葉酸代謝系の亢進と -リボ酸補給による回復
3. 学会等名 フォーラム2019: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 宮尾 宏哉, 塩路 優子, 宮内 優, 佐野 宏江, 服部 友紀子, 武田 知起, 田中 嘉孝, 石井 祐次
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptor (AHR) による尿酸合成系の制御：inosine monophosphate dehydrogenase 2の調節
3. 学会等名 フォーラム2019: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 陳 宏斌, 佐野 宏江, 李 任時, 服部 友紀子, 武田 知起, 田中 嘉孝, 石井 祐次
2. 発表標題 Death associated protein-like 1 (Dapl1)による脳下垂体-性腺系への影響：Dapl1欠損マウスを用いた検討
3. 学会等名 フォーラム2019: 衛生薬学・環境トキシコロジー,
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシン次世代影響に関する研究： -リボ酸による毒性軽減効果と機構
3. 学会等名 令和元年度内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Ryohei Yamashita, Ayumi Kurita, Yuu Miyachi, Peter I. Mackenzie, Yoshitaka Tanaka, Yuji Ishii,
2. 発表標題 Comprehensive characterization of mouse hepatic UDP-glucuronosyltransferases: major participation of Ugt1a1 in mycophenolic acid glucuronidation.
3. 学会等名 第34回日本薬物動態学会年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 福満春希, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 脳の性分化/思春期の生殖腺発達における Aryl hydrocarbon receptor (AHR) の役割
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 袁鳴、武田知起, 松下武志, 伊豆本和香, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる雌児の低プロラクチン体質の形成: 育児期の母乳分泌と育児行動への影響
3. 学会等名 第48回 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 陳 宏斌, 佐野宏江, 李 任時, 服部友紀子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 Death associated protein-like 1 (Dapl1)によるステロイド合成系への影響: Dapl1欠損マウスを用いた検討
3. 学会等名 第48回 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Yuji Ishii, Ryohei Yamashita, Yuka Shimomura, Hiroki Oki, Ayumi Kurita, Yuu Miyuchi, Peter I. Mackenzie, Yoshitaka Tanaka,
2. 発表標題 Comprehensive characterization of rat and mouse UDP-glucuronosyltransferases
3. 学会等名 First Integrated International Workshop on Acetyltransferases, Sulfotransferases, and UDP-Glucuronosyltransferases (Postponed) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Yuji Ishii
2. 発表標題 Modulation of Cytochrome P450 3A Activity by UDP-glucuronosyltransferases: UGT isoform-dependent Mechanism of Suppression.
3. 学会等名 23rd North American ISSX Meeting-35th JSSX Meeting (Canceled) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 西田恭子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる脳の性分化障害: ゴナドトロピン放出ホルモンニューロンの発達抑制
3. 学会等名 第46回 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部 友紀子, 武田 知起, 田中嘉孝, 石井 祐次
2. 発表標題 ダイオキシンの母体曝露による胎児期の成長ホルモン発現低下の機構解析
3. 学会等名 フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野宏江, 李 任時, 松尾友樹, 松下武志, 陳 宏斌, 古賀貴之, 武田 知起, 田中嘉孝, 石井 祐次
2. 発表標題 ダイオキシンの母体曝露による胎児視床下部におけるS-adenosyl methionine (SAM) 関連酵素の変動
3. 学会等名 フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンの次世代毒性に関する研究: 性未成熟と発育障害の機構について
3. 学会等名 平成30年度内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩路優子, 武田知起, 服部友紀子, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 Aryl hydrocarbon receptor (AHR) による生体内尿酸レベルの調節 : AHR 欠損ラットを用いた機構解析
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda T, Hattori Y, Izumoto W, Nakamura A, Matsushita T, Nishida K, Shioji Y, Fukumitsu H, Ishii Y
2. 発表標題 The critical role of aryl hydrocarbon receptor in dioxin-induced disorders in next generations
3. 学会等名 International Meeting on 22nd the International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (MDO) and 33rd Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野 宏江, 李 任時, 松尾 友樹, 松下 武志, 陳 宏斌, 古賀 貴之, 武田 知起, 田中 嘉孝, 石井 祐次
2. 発表標題 ダイオキシンの母体曝露による胎児視床下部における S-adenosylmethionine (SAM) の低下と関連酵素の変動
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 1.Yuji Ishii, Ryohei Yamashita, Ayumi Kurita, Yuu Miyauchi, Shin'ichi Ikushiro, Peter I. Mackenzie, Yoshitaka Tanaka
2. 発表標題 Comprehensive characterization of mouse hepatic UDP-glucuronosyltransferases: major participation of Ugt2b1 in bisphenol A glucuronidation
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET) at Experimental Biology 2019 (EB2019), Orland, Florida, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 服部友紀子, 武田知起, 山田英之, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる胎児期特異的な成長ホルモン発現抑制の分子機構
3. 学会等名 第44回 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田知起, 伊豆本和香, 服部友紀子, 松下武志, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる育児期母体のプロラクチン低下の機構ならびに乳腺への影響
3. 学会等名 第44回 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukiko Hattori, Tomoki Takeda, Yuji Ishii,
2. 発表標題 A dioxin-induced attenuation in the fetal expression of growth hormone: a search for novel factors which imprint the low growth of offspring produced by maternal exposure to dioxin
3. 学会等名 フォーラム2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田知起, 松下武志, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 妊娠期のダイオキシン曝露による複数世代にわたる低プロラクチン体質の伝播とその意義
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部友紀子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシン母体曝露による胎児期に一過的な成長ホルモン発現低下の毒性学的意義と分子機構
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田恭子, 武田知起, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる雄児のゴナドトロピン放出ホルモン神経の成熟障害とその機構
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩路優子, 武田知起, 服部友紀子, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 メタボロミクスを通じた aryl hydrocarbon receptor の新たな生理機能の探索 : 尿酸レベルの変動に着目した解析
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松下武志, 武田知起, 伊豆本和香, 藤井美彩紀, 田中嘉孝, 石井祐次
2. 発表標題 ダイオキシンによる雌児の低プロラクチン体質の形成機構 : 母体の育児行動抑制の寄与
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Oki, Ayumi Kurita, Yuu Miyauchi, Shin'ichi Ikushiro, Peter I. Mackenzie, Yuji Ishii,
2. 発表標題 Substrate specificities of UDP-glucuronosyltransferase in rats and mice: comparison with human UGT isoforms
3. 学会等名 32nd Annual meeting of Japanese Society for the Study of Xenobiotics (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	宮内 優 (Miyachi Yuu) (50799947)	九州大学・薬学研究院・助教 (17102)	2018-2019年度 ; 現所属 崇城大学薬学部

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	廣田 有子 (Hirota Yuko) (50588259)	九州大学・薬学研究院・助教 (17102)	2020年度のみ

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	服部 友紀子 (Hattori Yukiko)	九州大学・大学院薬学府・日本学術振興会特別研究員 (17102)	2017年度のみ
研究協力者	李 任時 (Li Ren-shi)	九州大学・薬学研究院・助教 (17102)	2018年度のみ：現所属 中国薬科大学
連携研究者	武田 知起 (Takeda Tomoki) (60596831)	九州大学・薬学研究院・助教 (17102)	2017年度のみ：現所属 日本バイオアッセイリサーチセンター

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	China Pharmaceutical University			
オーストラリア	Flinders University			