

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01881

研究課題名(和文) 新世代ビスフェノールのシグナル毒性を増強する核内受容体協働作用機構の解明

研究課題名(英文) Exploration of molecular mechanism of synergistic effects induced by ER/ERR co-expression which enhances signal toxicity by novel bisphenol derivatives

研究代表者

松島 綾美 (Matsushima, Ayami)

九州大学・理学研究院・准教授

研究者番号：60404050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：プラスチック原料のビスフェノールAは、ごく微量の暴露での悪影響が懸念される有害環境化学物質でもある。こうした化学物質の標的は、細胞核内に存在し、遺伝子の転写を制御する核内受容体であると考えられている。これまでに我々は、核内受容体の一つである女性ホルモン受容体が、他の核内受容体と共存することで、ビスフェノールAによる活性が増強される協働作用を見出した。そこで本研究では、この分子機構の解明を目指して研究を展開し、ビスフェノールA以外にも女性ホルモン受容体に結合する新世代ビスフェノールが複数あることなどを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会においては、さまざまな化学物質が環境中に放出されている。これらの環境化学物質の安全性の評価は、社会・国民の健康生活にきわめて重要である。現在、有害環境化学物質ビスフェノールAが示す、ごく微量の暴露で悪影響をおよぼす低用量効果は、未解明の課題となっている。本研究では、この解明の端緒として、核内受容体が複数存在することによる活性増強効果の分子機構の解明を目指し、有意義な研究成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Bisphenol A is a raw material of polycarbonate and epoxy resins. This chemical is also known as a harmful environmental chemical, which shows adverse effects even at low doses. The target molecules of environmental chemicals are thought to be nuclear receptors which control gene transcriptions. We have found that the transcriptional activity of an estrogen receptor, which belongs to nuclear receptors, are synergistically increased by co-expression with other nuclear receptors. The aim of this study is to clarify the molecular mechanisms underlying the synergistic effect on transcriptional activity. Finally, we found that several next generation bisphenols bind to the estrogen receptor stronger than bisphenol A.

研究分野：生物化学、受容体科学、リスクサイエンス

キーワード：発現制御 生体分子 生理活性 受容体科学 分子認識 人体有害物質

1. 研究開始当初の背景

女性ホルモン・エストロゲンの受容体 (ER) が発見された当初は、ER はひとつしかないと思われていた。これは、細胞核内で遺伝子の転写を制御する核内受容体である。一方で、一部の組織ではエストロゲンと同様の作用を示すが、その他の組織では作用を阻害する薬剤が見出された。これらの薬剤は、分子メカニズムは不明なまま「選択的エストロゲン調節薬 (SERM)」として臨床に使用された。その後、ER β の発見により、この分子メカニズムを説明できると期待された。しかし、 α 型も β 型もほぼ同様の応答性を示したため、SERM について、その理解はさらに混乱した。現在も SERM の詳細な分子メカニズムは不明なままである。

ところで、ビスフェノール A (BPA) は低用量で胎児・乳幼児の脳神経系へ悪影響を及ぼすと懸念される内分泌攪乱物質でもある。1990 年代後半より、マウスなどの実験動物で低用量のビスフェノール A (BPA) が示す毒性が指摘され、現在でも未解決のままとなっている。2008 年、米国厚生省所轄・国家毒性プログラム (NTP) は、低用量 BPA が示すシグナル毒性について、乳幼児等の神経や行動に悪影響を及ぼす懸念を報告し、詳しい検討を要請した。現在、国内外では、このシグナル毒性が BPA の代謝産物の影響である可能性についての研究や、BPA が結合する ER の組織特異的な発現や機能がないかなどを調べる研究が実施されている。しかし、今なお、解決していない。さらに、BPA の代替となるビスフェノールの類縁体、すなわち新世代ビスフェノールについても、それらの核内受容体応答の特性や、受容体を介した毒性の詳細な報告はほとんどない。

2. 研究の目的

申請者らはこれまでに、BPA の特異的な結合受容体として、エストロゲン受容体と名前はよく似るが全く別の核内受容体であるエストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) を発見した。さらに、BPA が示す ER α に対する弱い活性が、ER α と ERR γ の共存で増強される協働作用に気が付いた。本研究の目的は、ERR γ や ERR α による ER α 活性増強の協働作用機構を、生化学をはじめとする様々な観点から解明することである。そのために、ビスフェノール A の代替として使われる、ビスフェノールと類似構造を持つ新世代ビスフェノールに注目し、それらについても解析する。これらにより、BPA や新世代ビスフェノールの毒性の分子機構解明に繋がると期待される。

3. 研究の方法

(1) プラスミド作成

ER α と ERR γ の全長、リガンド結合部位、DNA 結合部位の DNA 配列について、ヒト腎臓 cDNA よりポリメラーゼ連鎖反応により増幅して作製した。得られた産物をクローニングベクター pBlueScript II SK+ に導入し、全長の配列を確認した。ER β 、ERR α 、ERR β のクローンについては、OriGene 社より購入し、同様に全長の配列を確認した。また、リガンド結合部位および DNA 結合部位の DNA 配列を、これらを鋳型に作製した。得られたクローンを、リガンド結合部位については大腸菌における発現ベクター pGEX6P-1 と、哺乳類培養細胞における発現ベクター pcDNA3.1 にサブクローニングして発現プラスミドを作成した。さらに、Two-hybrid 試験のために発現ベクター pFN10A と pFN11A にサブクローニングして発現プラスミドを作成した。また、協働作用機構を示すエストロゲン応答配列について詳細に解析するために、応答配列がならぶ塩基数を 7 から 25 bp まで変えたレポータープラスミドも作製した。

(2) 細胞培養

常法に従い、10%血清添加のイーグル MEM 細胞培養培地を用いて、ヒト子宮頸癌由来の細胞である HeLa 細胞およびアフリカミドリザル腎臓 CV-1 細胞を培養した。培養に用いた血清は、デキストラン被膜活性炭処理により、内在性の低分子化合物を取り除いて用いた。

(3) 放射リガンド競合結合試験

ビスフェノール A およびそれらの類縁体である新世代ビスフェノールの核内受容体に対する結合能は、トリチウム標識エストラジオール (^3H E2) およびトリチウム標識ビスフェノール A (^3H BPA) の受容体結合を阻害する能力で評価した [図 1]。評価する一連の化学物質をトリチウム標識リガンドと発現したタンパク質溶液と共に binding buffer 中で混合し、インキュベートした。遊離のトリチウム標識リガンドは

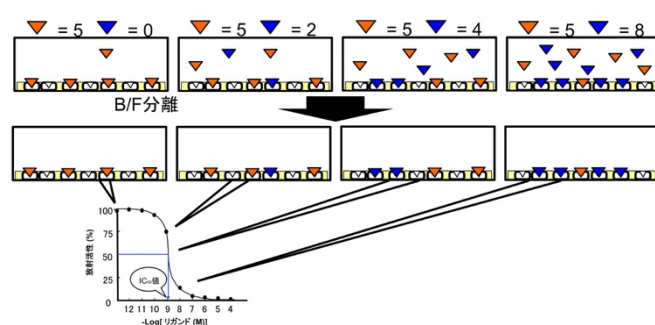


図 1. 放射リガンド競合結合試験の原理

デキストラン被膜活性炭により取り除いた。化学物質の IC₅₀ 値 ([³H]BPAm などの受容体結合を 50%阻害する値) は統計計算プログラム Prism により算出した。

(4) レポーター遺伝子試験

ヒト子宮頸癌由来の細胞である HeLa 細胞に、核内受容体の発現プラスミドを導入し、一過性の強制発現を行った。その際、核内受容体の活性を検出するために、核内受容体活性化により発現が促進されるルシフェラーゼ系のレポータープラスミドを用いた。細胞への発現プラスミドの導入には、lipofectamineLTX とプラス試薬を用いた。24 時間後、種々の濃度で化学物質を曝露した。さらに 24 時間後、ルシフェラーゼ活性を測定し、化学物質による核内受容体の活性への影響を評価した。

(5) 分子モデリング

ビスフェノール A および新世代ビスフェノールと ER α の結合構造について、統合計算化学シミュレーションプラットフォーム (MOE) を用いてドッキングシミュレーションを実施した。ドッキングシミュレーションに用いる座標として、ケンブリッジ結晶構造データベースおよびタンパク質構造データベース PDB の座標を用いた。データベースに登録されていない化合物の座標については、計算プログラム Gaussian により構造最適化を行い作成した。

(6) バイオインフォマティクス解析

現在登録されているヒトゲノム情報から、ER α や ERR γ などが結合できるエストロゲン応答配列の新規な存在領域を得るために、エストロゲン応答配列の存在部位を解析した。エストロゲン応答配列としては、典型的なエストロゲン応答配列を用いた。

4. 研究成果

(1) BPA と類似構造をもつ新世代ビスフェノールの結合スクリーニング

これまでに、BPA が示す ERR γ による ER α 活性増強の協働作用機構について、BPA が ER α に結合して誘導されることを示す結果を得ている。そこで、協働作用機構解明の端緒として、BPA 類似構造をもつ化合物について、ER α に結合できるものが他にもあり解析実験のツールとなりうるかを明らかにするために、結合スクリーニングを行った。結合スクリーニング試験には、[³H]E2 および [³H]BPA を用いた放射リガンド競合結合試験を実施した。スクリーニングには、約 200 化合物のビスフェノール類似化合物を用いた。その結果、[³H]BPA の ER α に対する結合は弱く、スクリーニングで有用な情報が得られなかった。一方で、[³H]E2 をもちいた結合スクリーニングでは、70 化合物が結合した。それらの化合物のなかでも 16 のビスフェノール骨格を持つ新世代ビスフェノールは、BPA よりも ER α に強く結合するという非常に興味深い成果を得た[表 1]。これらには、ベンゼン環を 3 つ持つビスフェノール誘導体、いわば三環系ビスフェノールが含まれていた。これは、三環系ビスフェノールが ER α に結合できることを示した、世界初の成果であった。

表 1. ER α に結合すると判明した化合物

chemicals	Binding affinity (IC ₅₀ , nM)
estradiol	0.88 ± 0.13
bisphenol C	2.81 ± 0.61
4,4'-(1,3-dimethylbutylidene)bisphenol	5.75 ± 1.92
4,4'-(2-hydroxybenzylidene)-bis(2,3,6-trimethylphenol)	12.31 ± 7.25
4,4'-(2-ethylhexylidene)bisphenol	18.46 ± 6.86
1,1-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)cyclohexane	38.58 ± 7.16
bisphenol AF	53.4 ± 7.3
bisphenol M	56.8 ± 11.7
bisphenol Z	56.9 ± 0.6
HTPE	59.1 ± 1.5
α,α,α' -tris(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-4-isopropylbenzene	61.7 ± 10.4
bisphenol P	176 ± 35
bisphenol B	195 ± 44
bisphenol AP	259 ± 41
9,9-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)fluorine	321 ± 103
2,2-bis(3-amino-4-hydroxyphenyl)hexafluoropropane	334 ± 112
spirobicomane	366 ± 20
2,2-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)propane	368 ± 22
α,α' -bis(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,4-diisopropylbenzene	733 ± 628
2,2-bis[4-(4-aminophenoxy)phenyl]hexafluoropropane	1030 ± 375
tetramethyl bisphenol A	1630 ± 300
bisphenol A	1780 ± 764
9,9-bis(4-hydroxyphenyl)fluorine	2230 ± 202

(2) ERR γ と ER α の哺乳類培養細胞内における相互作用部位の解析

ERR γ および ERR α による ER α 活性増強の協働作用機構については、これまでに、ERR γ は DNA に直接結合する必要がないこと、すなわち、リガンド結合部位が存在すれば、ER α 活性増強が見られることが判明している。そこで、ERR γ のリガンド結合部位が、ER α と直接結合するのか、間接的にほかの分子を介して結合するのかを見積もるために、two-hybrid 試験により ER α と ERR γ のリガンド結合部位およびそのほか N 端側との相互作用を解析した。その結果、リガンド依存的に、相互作用が弱くなる、という想定外の成果が得られた。

(3) エストロゲン応答配列の連結塩基数を変えた ERR γ による ER α 活性増強の協働作用解析

ERR γ および ERR α による ER α 活性増強の協働作用機構については、これまでに、エストロゲン応答配列が複数必要であるということが判明している。しかも、3つ並んで存在する場合が一番増強効果が高い。そこで、これらを繋ぐ塩基数により、活性増強効果が異なるのかを解析し、活性増強に DNA 配列がどのように関連するのかを解析した。7-25 bp まで変化させたところ、比較的短い 10 bp 前後が一番増強効果が高かった。同じ数のエストロゲン応答配列があるにも関わらず、増強効果に差異があることから、ER α が DNA に結合する配向が活性増強に関与すると考えられた。

さらに、これらの転写活性化能の評価試験に用いている DNA 配列は、人工的な配列であるため、ゲノム中にこれらに類似する配列を見出すために検索を行った。ER α が結合するエストロゲン応答配列は、一つのみ配列ではなく、多様性がある。これらを勘案して検索した。その結果、きわめて多数の配列がヒットし、絞り込むには到らなかった。

(4) スクリーニングで得られた ER α に結合する化合物の活性試験

ER α に BPA よりも強く結合することが判明した化合物について、レポーター遺伝子試験により、それらの活性評価を行った。ほとんどの化合物が ER α の転写を促進するアゴニスト活性を示した。一方で、一連のベンゼン環を3つ持つビスフェノール誘導体、すなわち三環系ビスフェノールは、ほとんど転写活性を示さなかった。そこで、これらが天然ホルモンであるエストロゲンによる ER α の転写を阻害する、アンタゴニスト活性を示すのではないかと考えた。そこで、アンタゴニスト活性について評価したところ、確かに三環系ビスフェノールにはアンタゴニスト活性があることが判明した。これは、三環系ビスフェノールは ER α のアンタゴニストであるという世界初の成果であった。

(5) ER α に結合する新世代ビスフェノール類のドッキングシミュレーション

三環系ビスフェノールがアンタゴニスト活性を示す要因を解明するために、統合計算化学プラットフォーム MOE を用いてドッキングシミュレーションを行った。アンタゴニスト活性を示した4つの三環系ビスフェノールについて、活性型の ER α とのドッキングを試みたところ、確かに活性型の構造には当てはまらないと考えられた。そこで、活性型の ER α に対して、天然ホルモンであるエストロゲンが結合する部位に結合した場合の、バーチャルな結合構造を作成した。これらの構造を用いて、ER α が三環系ビスフェノールと結合した場合の不活性型の構造を予測した。その結果、活性化に必要な第12番目の α ヘリックス自体ではなく、その一つ前の第11番目の α ヘリックスの根元にぶつかることで、第12番目の α ヘリックスの配向を変えることが、三環系ビスフェノールがアンタゴニスト活性を示す分子機構であると判明した[図2]。

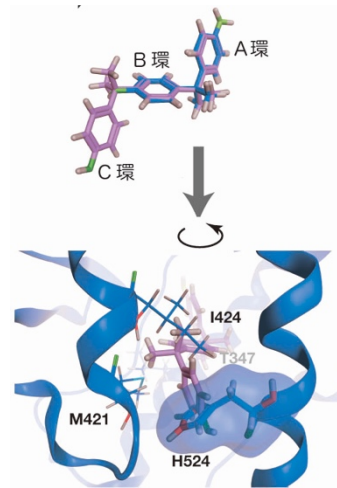


図2. ER α と三環系ビスフェノールの仮想結合構造

このように、本課題研究では、ERR γ および ERR α による ER α 活性増強の協働作用機構について、その分子メカニズムに繋がると期待される有用な実験結果を得た。さらに、世界で初めて ER α と三環系ビスフェノールが結合すると見出すなど、大変有意義な研究成果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masuya Takahiro, Iwamoto Masaki, Liu Xiaohui, Matsushima Ayami	4. 巻 9
2. 論文標題 Discovery of novel oestrogen receptor agonists and antagonists by screening a revisited privileged structure moiety for nuclear receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46272-y	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 -
1. 著者名 Matsushima Ayami, Sese Jun, Koyanagi Kanako O.	4. 巻 20
2. 論文標題 Biosynthetic short neuropeptides: A rational theory based on experimental results for the Missing Pain Relief Opioid Endomorphin Precursor Gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 2054 ~ 2058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900317	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 Ohga Hirofumi, Akase Fumiko, Sakanoue Ryo, Matsushima Ayami, Ohta Kohei, Matsuyama Michiya	4. 巻 288
2. 論文標題 Alanine scanning and characterization of core peptides in Scombridae fish family for construction of Kiss1 super analog	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 113356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2019.113356	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 Liu Xiaohui, Sakai Hiroki, Nishigori Mitsuhiro, Suyama Keitaro, Nawaji Tasuku, Ikeda Shin, Nishigouchi Makoto, Okada Hiroyuki, Matsushima Ayami, Nose Takeru, Shimohigashi Miki, Shimohigashi Yasuyuki	4. 巻 377
2. 論文標題 Receptor-binding affinities of bisphenol A and its next-generation analogs for human nuclear receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2019.114610	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 栞屋宇洋、岩本雅樹、劉 曉輝、松島綾美	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 内分泌攪乱物質から葉ができるかも知れないー新規な創薬シードと期待される三環系ビスフェノールー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Disrupter NEWS LETTER	6. 最初と最後の頁 p.2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Masuya Takahiro, Tada Yusuke, Liu Xiaohui, and Matsushima Ayami.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of the binding ability of an orphan nuclear receptor nurr1 to synthetic peptides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptide Science 2018	6. 最初と最後の頁 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Matsushima Ayami	4. 巻 19
2. 論文標題 A Novel Action of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife; DDT and Its Derivatives Have Remained in the Environment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1377 ~ 1377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.3390/ijms19051377	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 -

1. 著者名 Sugiyama Makiko, Fujita Tsugumi, Liu Xiaohui, matsuyama Yutaka, Matsushima Ayami, Shimohigashi Miki, and Shimohigashi Yasuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Phe 2715.39 of Thrombin Receptor PAR-1 is a specific target of Phe-2-phenI group of its tethered ligand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptide Science 2017	6. 最初と最後の頁 94-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Matsushima Ayami, Nishimura Hirokazu, Matsuyama Yutaka, Liu Xiaohui, and Shimohigashi Yasuyuki.	4. 巻 -
2. 論文標題 Docking simulation to elucidate the labeled cysteine residue of the nociception receptor ORL1 using a Cys(Npys)-containing peptide ligand	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Peptide Science 2016	6. 最初と最後の頁 87-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノールA類似化合物・新世代ビスフェノールが示すエストロゲン受容体の活性化作用と三環系ビスフェノールの阻害作用
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田川幸樹、多田悠亮、行武美華、劉 曉輝、松島綾美
2. 発表標題 近接ライゲーションアッセイによるエストロゲン受容体とエストロゲン関連受容体の相互作用解析
3. 学会等名 2019年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、笠谷和見、巢山慶太郎、劉 曉輝、松島綾美、野瀬 健
2. 発表標題 ビスフェノールAへの位置特異的ハロゲン置換が引き起こすエストロゲン受容体 および に対する異なる結合性および転写活性の変化
3. 学会等名 第 92 回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉曉輝, 酒井大樹, 錦織充広, 巢山慶太郎, 縄司奨, 池田伸, 西垣内誠, 岡田浩幸, 松島綾美, 野瀬健, 下東美樹, 下東康幸
2. 発表標題 新世代ビスフェノールのヒト核内受容体に対する結合活性
3. 学会等名 第 92 回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 Unique Properties of Halogen-containing Endocrine Disruptors on Nuclear Receptors
3. 学会等名 Second Diversity Symposium for Women Scientist in Kyushu University (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノール構造は核内受容体リガンドとしてのprivileged structureである
3. 学会等名 第21回環境ホルモン学会研究発表会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayami Matsushima
2. 発表標題 Halogen-containing Environmental Chemicals Bind to Nuclear Receptors
3. 学会等名 the 19th Malaysian International Chemistry Congress & International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 枘屋宇洋, 岩本雅輝, 松島綾美
2. 発表標題 生体分子におけるハロゲン結合の新規評価法の開発を目指した第一原理計算
3. 学会等名 第31回DV-X 研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 枘屋宇洋, 岩本雅輝, 劉 暁輝, 袈裟丸仁志, 野瀬 健, 松島綾美
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩本雅輝, 枘屋宇洋, 劉 暁輝, 松島綾美
2. 発表標題 環境化学物質・ハロゲン含有新世代ビスフェノールが誘導するエストロゲン受容体 の転写活性化能の評価
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠谷和見, 袈裟丸仁志, 金子周平, 大久保貴史, 巢山慶太郎, 劉暁輝, 松島綾美, 野瀬 健
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 袈裟丸仁志、金子周平、大久保貴史、笠谷和見、劉 暁輝、巢山慶太郎、松島綾美、野瀬健
2. 発表標題 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
3. 学会等名 平成30年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩本雅輝、枘屋宇洋、劉 暁輝、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン受容体 型を活性化するハロゲン含有新世代ビスフェノールのハロゲン結合評価
3. 学会等名 平成30年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 Evaluation of Halogen Interaction between Nuclear Receptors and Halogen-Containing Environmental Chemicals
3. 学会等名 第1回 九州大学女性研究者ダイバーシティシンポジウム 理工系分野 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西元敦也、十時崇彰、劉暁輝、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン応答配列をつなぐリンカー塩基数とER -ERR 協働効果の相関解析
3. 学会等名 環境ホルモン学会第20回研究発表会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 Risk Science of Halogen-containing Environmental Chemicals and Nuclear Receptors
3. 学会等名 エネルギー・環境・資源問題の解決に繋がる革新的材料創出に向けた光・量子ビーム応用技術調査専門委員会第2回研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松山祐昂、劉 曉輝、杉山真季子、松島綾美、下東美樹、下東康幸
2. 発表標題 甲状腺ホルモン受容体の転写活性は構成的自発活性な核内受容体により強く増強される
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 枅屋宇洋、波佐間裕太、劉曉輝、袈裟丸仁志、野瀬健、松島綾美
2. 発表標題 有害化学物質・新世代ビスフェノール類のエストロゲン受容体 に対する結合試験
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松島綾美、枅屋宇洋、劉曉輝、下東康幸
2. 発表標題 エストロゲン受容体 に結合する環境化学物質・新世代ビスフェノール類のライブラリースクリーニング
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 環境化学物質と核内受容体のハロゲン結合
3. 学会等名 ナノ学会構造物性・機能応用両部会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 現代社会のリスクサイエンスとホルモンの受容体
3. 学会等名 日本ペプチド学会市民フォーラム2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 枅屋宇洋、倉八大樹、劉 暁輝、松島綾美
2. 発表標題 女性ホルモン受容体の三点変異によるリガンド結合能と活性変化の相關解析
3. 学会等名 第54回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 枅屋宇洋、倉八大樹、劉 暁輝、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン受容体のリガンド結合領域3残基同時変異体のリガンド結合性変化
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉山真季子、松山祐昂、劉 暁輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸
2. 発表標題 ビスフェノールA暴露・低活動性症状マウス脳内の自閉症関連遺伝子の発現解析
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>九州大学理学研究院化学部門構造機能生化学研究室ホームページ http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp</p> <p>環境ホルモンから新しい乳癌治療薬を目指す ～三環系ビスフェノールに女性ホルモン活性の抑制効果を発見～（プレスリリース） https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/357</p> <p>乳がんの新しい治療薬に向けて：女性ホルモン受容体 型へ特異的にはたらく阻害剤を発見 https://www.sci.kyushu-u.ac.jp/koho/qrinews/qrinews_191105.html</p>

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	野瀬 健 (Nose Takeru) (10301334)	九州大学・基幹教育院・教授 (17102)	
連携研究者	瀬々 潤 (Sese Jun) (40361539)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・人工知能研究センター・研究チーム長 (82626)	
連携研究者	角田 佳充 (Kakuta Yoshimitsu) (00314360)	九州大学・農学研究院・教授 (17102)	