

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00635

研究課題名(和文) 新世代ビスフェノール胎児期暴露とスーパーエンハンサーから探る低用量効果の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of low-dose effects based on super enhancer transcriptional regulation on nuclear receptors induced by in utero exposure of next-generation 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) 25,600,000円

研究成果の概要(和文)：ビスフェノールAは、プラスチックの工業原料として世界中で用いられているが、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。そのため、ビスフェノールA誘導体が、ビスフェノールAの代替として用いられるようになってきた。本研究では、ビスフェノールA誘導体が、ビスフェノールAより強くエストロゲン受容体と結合することを明らかにした。さらに、エストロゲン受容体 型に対してコアクチベータ結合阻害剤として働くということを解明した。これは、有害環境化学物質がコアクチベータ結合阻害剤として働く初めての報告である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

文明社会においては、多種多様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評価は、ヒトの健康と環境のために重要である。現在、有害環境化学物質ビスフェノールAが示す、生殖系のみならず脳神経でも発現する悪影響の分子メカニズムは未解明である。本研究では、この解明の端緒として、ビスフェノールA誘導体が、転写共役因子阻害剤として働くことを明らかにするなど、有意義な研究成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Bisphenol A, which is used worldwide as an industrial raw material for plastics, is also a toxic environmental chemical with adverse effects from exposure at very low doses. Their targets are estimated to be nuclear receptors that exist in the cell nucleus and regulate gene transcription. Therefore, bisphenol A derivatives are increasingly being used as substitutes for bisphenol A. In this study, we found that bisphenol A derivatives bind to the estrogen receptors more strongly than bisphenol A. Furthermore, we elucidated that it acts as a coactivator binding inhibitor for the estrogen receptor. This is the first report of an environmental chemical acting as a coactivator-binding inhibitor.

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：発現制蛋白質 生体分子 受容体化学 人体有害物質 内分泌かく乱物質 生物活性分子 微量化学物質 活性発現の分子機構

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

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。その中のひとつであるビスフェノール A は、プラスチック原料として世界中で用いられる工業原料である。それにもかかわらず、ビスフェノール A は、実験動物において胎仔期における極微量の暴露での悪影響、すなわち「低用量効果」が知られる有害環境化学物質でもある。この低用量効果については、広く認識されている生殖系のみならず、実験動物の行動の変化や、脳構造の相違など、脳神経系へも影響があることが報告され、注目を集めている。ビスフェノール A に関する世界的な研究背景としては、米国の National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)、National Toxicology Program (NTP)、そして Food and Drug Administration (FDA) により主導された The Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on BPA Toxicity (CLARITY-BPA) プログラムにより、2012 年から 2021 年の長期にわたる調査が行われた。コア研究として行われたラットを用いたビスフェノール A 暴露研究において、表現型、即ち、組織などにおける影響は軽微であったものの、助成研究として行われた複数の大学研究者による研究では、行動などにおいて、有意な脳神経系に対する影響が依然として報告された。そのため、このビスフェノール A の悪影響のメカニズム解明が必要であると考えられており、これは、ヒト健康・安全、そして持続的に成長可能な世界のためにも必須緊要の課題である。こうしたなか、申請者らは、これまでに、ビスフェノール A が非常に強く結合するエストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) を発見した。さらに、近年、安全性に疑問が持たれるビスフェノール A のかわりに用いられる、ビスフェノール A の誘導体、すなわち新世代ビスフェノールも ERR γ に結合することを明らかにした。さらに、これらの新世代ビスフェノールは、ERR γ のみではなく、エストロゲン受容体にもビスフェノール A よりはるかに強く結合することを明らかにした。これは、ビスフェノール A の代替として使われる多くの新世代ビスフェノールの安全性に対する、あらたな懸念を誘起するものであった。

2. 研究の目的

男性ホルモン受容体であるアンドロゲンの受容体はヒトにひとつしか存在しない一方で、女性ホルモンであるエストロゲンの受容体には、エストロゲン受容体 α 型 (ER α) とエストロゲン受容体 β 型 (ER β) が存在する。申請者らは、ER α の転写活性は、ERR γ により増強されること、さらに、数多く存在する新世代ビスフェノールのなかでも、特に、ハロゲン原子であるフッ素原子を含有するビスフェノール AF と、塩素原子を含有するビスフェノール C が ER α と ER β に非常に強く結合することを見出していた [図 1]。興味深いことに、ビスフェノール C の受容体の転写活性化試験により、これが ER α の活性化剤として働き、ER β の阻害剤として働くというビスフェノール A とは全く異なる活性特性を見出していた。これらは、ビスフェノール類が示

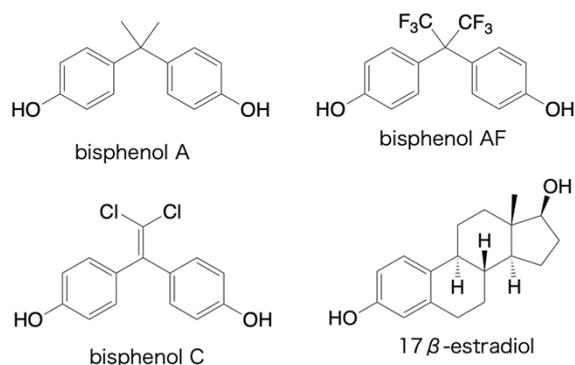


図 1. 女性ホルモン 17 β -エストラジオールと、ビスフェノール A およびその誘導体である新世代ビスフェノールの構造

す、複雑な低用量効果に関係すると考えられる。本課題研究では、これらの知見に基づき、最新のゲノム解析技術を用いて、ビスフェノール低用量効果の分子基盤に迫ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) プラスミド作製

転写活性測定のための ER α および ERR γ の全長の遺伝子の塩基配列および結合試験のためのリガンド結合部位のみの塩基配列について、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 については、OriGene 社より購入し、ER α と同様にして全長の塩基配列を確認した。また、リガンド結合部位の DNA 配列を、これらを鋳型に作製した。得られた塩基配列について、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製した。また、転写活性化試験のためのレポーター遺伝子試験に用いるエストロゲン応答配列 (ERE) については、3 回繰り返し配列を 3xERE としてプロメガ社の pGL4.23 に導入し、レポータープラスミドを作製した。

(2) 細胞培養

試験環境における血清由来の低分子化合物の影響を排除するために、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たものを培養段階から試験に至るまで使用した。細胞培養については、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細胞を培養した。

(3) レポーター遺伝子試験

転写活性化試験にもちいる各種の核内受容体は、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することで実験に用いた。また、核内受容体の転写活性化能の評価のためには、標的の核内受容体が応答配列に結合し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。

(4) 放射リガンド競合結合試験

ビスフェノールAおよびこの代替として使われる、ビスフェノールA誘導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 ($[^3\text{H}]E2$) およびトリチウム標識ビスフェノールA ($[^3\text{H}]BPA$) の受容体結合を阻害する能力で評価した[図2]。試験化合物である一連の新世代ビスフェノール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。受容体に結合していない、遊離のトリチウム標識リガンドはデキストラン被膜活性炭により取り除いた。化学物質の IC_{50} 値 ($[^3\text{H}]BPA$ 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。

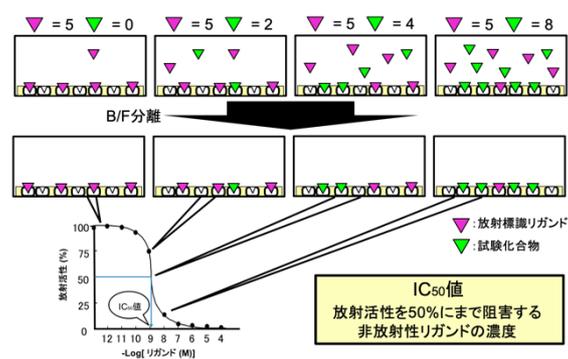


図2. 放射リガンド競合結合試験の原理

(5) トランスクリプトーム解析

新世代ビスフェノールであるビスフェノールCを妊娠マウスに暴露し、胎生13日のマウス胎仔脳を用いたRNA-seq解析によるトランスクリプトーム解析を行った。さらに、同じ胎生13日のマウス胎仔脳を用いた抗ER β 抗体を用いた免疫沈降クロマチンシークエンス(ChIP-seq)解析を行った。マウス胎仔脳は顕微鏡下で解剖の後、迅速に液体窒素を用いて凍結し、実験まで-80°Cで保存した。これらの解析は先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム(先進ゲノム支援)の御支援を受けて実施しており、本支援に深く感謝する。

(6) ATAC (Assay for Transposase-Accessible Chromatin) -seq 解析

トランスクリプトーム解析を実施した胎生13日について、マウス胎仔脳における転写活性化に関わると考えられるオープンクロマチン領域を網羅的に解析するために、ATAC-seq解析を実施した。ATAC-seqのためのライブラリ構築には、Active motif社の試薬を用いた。構築したライブラリの塩基配列解析は、トランスクリプトーム解析と同様に先進ゲノム支援のご支援を受けて実施した。本支援に深く感謝する。

(7) 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 β 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。

(8) ペプチド合成

速度論的な阻害解析に使用するコアクチベータタンパク質の部分ペプチドを合成した。ペプチド合成は、常法に従い、Fcom固相自動合成法により化学合成した。得られた粗ペプチドは逆相HPLCによりC18カラムを用いてほぼ100%の純度になるよう精製した後にエストロゲン受容体との相互作用解析に用いた。

(9) 表面プラズモン共鳴解析による分子間相互作用測定

Biacore による表面プラズモン共鳴 (SPR) 技術を用いた分子間相互作用解析を実施した。測定基板への発現タンパク質の固定には、*N*-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) によるタンパク質のアミノ基を介した直接固定ではなく、受容体が自由な向きで試験化合物と接触できることを意図し、基盤に抗グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) 抗体を結合し、GST と融合したエストロゲン受容体を毎回結合させることで行った。こうして、エストロゲン受容体とアナライトであるコアクチベータタンパク質の部分ペプチド、すなわちコアクチベータペプチドとの結合をリアルタイムで計測したのち、受容体ごと解離させることにより基盤を再生し、新たに新鮮なエストロゲン受容体を結合させることにより実施した。

4. 研究成果

(1) 新世代ビスフェノールと ERβ の結合能測定

ERβ に対する新世代ビスフェノール約 20 種の結合試験実施し、ERα に対する結合能と詳細に比較した。その結果、ビスフェノール C が、乳癌治療薬の 4-ヒドロキシタモキシフェンよりも強くエストロゲン受容体βに結合することが判明した。さらに、新世代ビスフェノールの中には、ERα に対する結合能の方が高いものと、ERβ に対する結合能が高いものの両方が存在するという興味深い結果が明らかとなった。特に、分子サイズの小さい新世代ビスフェノールが ERβ に強く結合することから、これは、ERβ の結合ポケットが ERα よりも狭いことに由来すると考えられた。

(2) レポーター遺伝子試験による新世代ビスフェノールの ERα と ERβ に対する転写活性

レポーター遺伝子試験により、ビスフェノール C の他にも、ほとんどの新世代ビスフェノールが ERα 活性化剤かつ ERβ 阻害剤として働くという興味深い事実が判明した [図 3]。

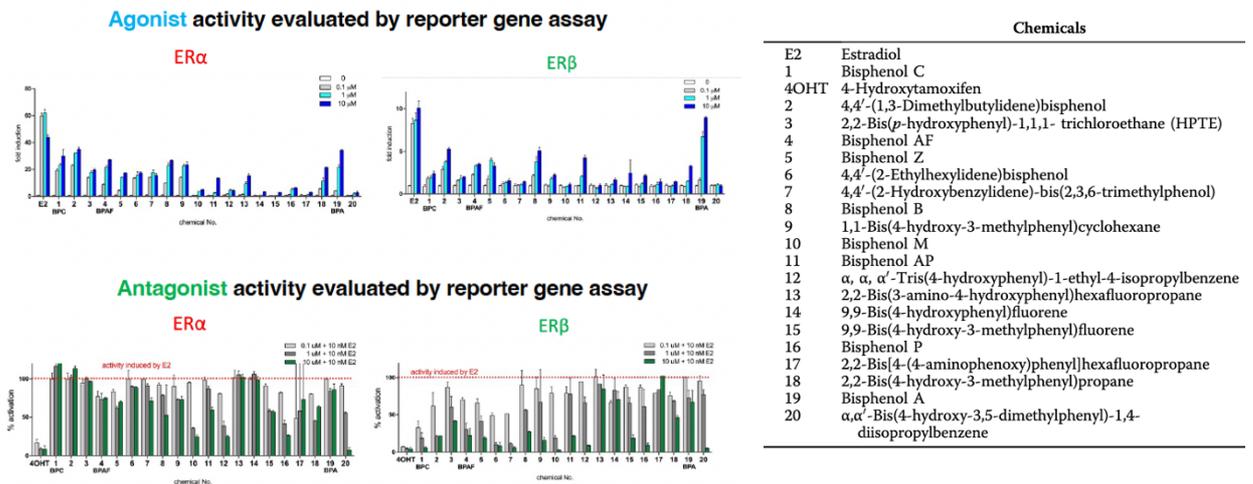


図 3. ERα と ERβ に対する活性化能試験と阻害能試験の結果

(3) ATAC (Assay for Transposase-Accessible Chromatin) -seq 解析

脳神経系が最も発達する胎生 13 日のマウス脳について、網羅的にオープンクロマチンを解析できる ATAC-seq 解析を実施した。リピート配列がオープンクロマチン領域に確認された。これらに核内受容体が結合し転写する可能性が考えられた。

(4) 分子モデリングによる新世代ビスフェノールと ERβ の結合構造構築

天然ホルモンであるエストロゲンは ERα と ERβ の両方を活性化するのに対し、有害環境化学物質である多くの新世代ビスフェノールは ERα を活性化するにも関わらず、ERβ の活性化は阻害する。この要因を解明するために、新世代ビスフェノールと ERβ のドッキングシミュレーションを行った。その結果、ERβ のリガンド結合ドメインのみならず、表面のくぼみにも結合すると考えられた。実際に、PDB タンパク質構造データベースの中に、ひとつの ERβ に二つアンタゴニスト (阻害剤) が結合しているものがあり、この部位への結合が新世代ビスフェノールが ERβ の阻害剤として働くために重要であると考えられた。この部位は、コアクチベータの結合部位であり、新世代ビスフェノールが ERβ に対してコアクチベータ結合阻害剤として働くことが、ERβ の阻害機構であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1. Choi, J., Oh, T. G., 他12名., Matsushima, A., Kim, P., Mun, J., Paik, M., Cho, S., Lee, I., Whitcomb, D.C., Greer, P., Blobner, B., Goodarzi, M.O., Pandol, S.J., Rotter, J.I., NAPS2 Consortium, Fan, W., Bapat, S.P., Zheng, Y., Liddle, C., Yu, R.T., Atkins, A.R., Downes, M., Yoshihara, E., Evans, R.M., Suh, J.M.	4. 巻 163
2. 論文標題 Estrogen-Related Receptor Maintains Pancreatic Acinar Cell Function and Identity by Regulating Cellular Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 239 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2022.04.013	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 Matsushima Ayami, Teramoto Takamasa, Kakuta Yoshimitsu	4. 巻 171
2. 論文標題 Crystal structure of endocrine-disrupting chemical bisphenol A and estrogen-related receptor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 23 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab145	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 Hosose, M., Shirane, K., Ishibashi, T., Ito, K., Tagawa, K., and Matsushima, A.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Neuropeptide gene expression in the fetal mouse brain exposed to an endocrine-disrupting chemical	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Peptide Science	6. 最初と最後の頁 2021
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Suyama Keitaro, Kesamaru Hitoshi, Okubo Takashi, Kasatani Kazumi, Tomohara Keisuke, Matsushima Ayami, Nose Takeru	4. 巻 9
2. 論文標題 High cytotoxicity of a degraded TBBPA, dibromobisphenol A, through apoptotic and necrosis pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e13003 ~ e13003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2023.e13003	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 松島綾美	4. 巻 77
2. 論文標題 スフェノール類が環境ホルモンとして作用する機構を解明 コンピュータシミュレーションを駆使して見出した複雑な作用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学(化学同人)	6. 最初と最後の頁 23-26
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 Iwamoto Masaki, Masuya Takahiro, Hosose Mari, Tagawa Koki, Ishibashi Tomoka, Suyama Keitaro, Nose Takeru, Yoshihara Eiji, Downes Michael, Evans Ronald M., Matsushima Ayami	4. 巻 297
2. 論文標題 Bisphenol A derivatives act as novel coactivator-binding inhibitors for estrogen receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101173 ~ 101173
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101173	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 Asai Daisuke, Inoue Naoko, Sugiyama Makiko, Fujita Tsugumi, Matsuyama Yutaka, Liu Xiaohui, Matsushima Ayami, Nose Takeru, Costa Tommaso, Shimohigashi Yasuyuki	4. 巻 51
2. 論文標題 Direct evidence of edge-to-face CH/ interaction for PAR-1 thrombin receptor activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116498 ~ 116498
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116498	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 3.Tagawa, K., Suyama, K., Kesamaru, H., Masuya, T., Nose, T., Matsushima, A.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Design and synthesis of a universal coactivator peptide binding to the estrogen receptor and Nurrl	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptide Science 2020	6. 最初と最後の頁 123-124
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 Suyama Keitaro, Kaneko Shuhei, Kesamaru Hitoshi, Liu Xiaohui, Matsushima Ayami, Kakuta Yoshimitsu, Okubo Takashi, Kasatani Kazumi, Nose Takeru	4. 巻 33
2. 論文標題 Evaluation of the Influence of Halogenation on the Binding of Bisphenol A to the Estrogen-Related Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 889 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.9b00379	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 ~ 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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 乳癌治療のホルモン剤と有害環境化学物質に見られる類似点と相違点
3. 学会等名 第6回ナノ材料科学・応用研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 Next-generation bisphenols disrupt the coactivator 's binding
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabaru 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松島綾美、行武美華、荒巻光汰、仙波和恵
2. 発表標題 幼若マウス脳におけるエストロゲン関連受容体 型の免疫染色
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 枳屋宇洋、岩本雅輝、松島綾美
2. 発表標題 Halogen-containing Bisphenols strongly bind to Estrogen Receptors、5th International Symposium on Halogen Bonding
3. 学会等名 5th International Symposium on Halogen Bonding (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 アタマがよくなるクスリを作ることは可能か
3. 学会等名 シュレーディングの水曜日(サイエンスカフェ)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋知佳、荒巻光汰、白根共太、松島綾美
2. 発表標題 Structural Insight for the different transcriptional properties against the typical estrogen-response element between estrogen receptor alpha and beta
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤琴音、石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 生体内ハロゲン結合の指標開発を目指した第一原理計算
3. 学会等名 DV-X 研究会 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細瀬摩利、白根共太、石橋知佳、伊藤琴音、田川幸樹、松島綾美
2. 発表標題 内分泌攪乱物質を曝露した胎仔マウス脳における神経系遺伝子の発現変動
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田悠亮、白根共太、荒巻光汰、岩本雅輝、枅屋宇洋、細瀬摩利、石橋知佳、巢山慶太郎、野瀬 健、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン受容体に強く結合する新世代ビスフェノールの神経モデル細胞を用いた影響解析
3. 学会等名 環境化学物質 3 学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤琴音、石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 ハロゲン含有リガンドによる生体内ハロゲン結合の系統的解析
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白根共太、細瀬摩利、石橋知佳、伊藤琴音、松島綾美
2. 発表標題 マウス脳におけるエストロゲン受容体 型の標的遺伝子解析
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 枳屋宇洋、伊藤琴音、石橋知佳、岩本雅輝、田川幸樹、松島綾美
2. 発表標題 development of a new clipping method for ab initio calculation to evaluate halogen bonds in ligand/receptor protein crystal structures
3. 学会等名 2021International Chemical Congress of Pacific Basin Societies(Pacificchem2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 タンパク質結晶構造を用いた生体内ハロゲン結合の指標開発
3. 学会等名 分子構造・電子構造物性物理化学研究会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細瀬摩利、白根共太、石橋知佳、伊藤琴音、田川幸樹、松島綾美
2. 発表標題 Neuropeptide gene expression in the fetal mouse brain exposed to an endocrine-disrupting chemical
3. 学会等名 第58回ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤琴音
2. 発表標題 第一原理計算を用いた甲状腺ホルモンとその受容体のハロゲン結合解析
3. 学会等名 第20回泉屋コロキウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本雅輝、枘屋宇洋、細瀬摩利、田川幸樹、石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノールCが示す2つの転写活性：エストロゲン受容体 活性化能とエストロゲン受容体 阻害能
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋知佳、白根共太、細瀬摩利、伊藤琴音、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン応答配列として機能するゲノム上の新規反復配列
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本雅輝、枘屋宇洋、細瀬摩利、石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 新世代ビスフェノールはER のコアクチベータ結合阻害剤として働く
3. 学会等名 環境ホルモン学会 第19回研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤琴音、石橋知佳、細瀬摩利、松島綾美
2. 発表標題 タンパク質結晶構造を用いた生体内ハロゲン結合の指標開発
3. 学会等名 DV-X 研究会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細瀬摩利、田川幸樹、石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノール胎仔期暴露によるマウス脳の遺伝子発現変動
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋知佳、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン受容体とエストロゲン関連受容体が結合するリピート配列と転写活性
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノール誘導体の女性ホルモン受容体活性化作用を阻害作用に転換する
3. 学会等名 光・量子デバイス研究会-革新的材料の創出とデバイス応用- (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩本雅輝、巢山慶太郎、野瀬 健、松島綾美
2. 発表標題 有害環境化学物質ビスフェノールC構造に基づく新規なエストロゲン受容体阻害剤
3. 学会等名 令和3年度日本生化学会 九州支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田川幸樹、巢山慶太郎、袈裟丸仁志、枅屋宇洋、野瀬 健、松島綾美
2. 発表標題 女性ホルモン受容体と核内受容体Nurr1に結合するコアクチベータペプチドの設計と合成
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田川幸樹、巢山慶太郎、袈裟丸仁志、枅屋宇洋、野瀬 健、松島綾美
2. 発表標題 エストロゲン受容体 とオーファン核内受容体 Nurr1に結合する合成コアクチベータペプチドの合理的設計
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本雅輝、巢山慶太郎、野瀬健、松島綾美
2. 発表標題 ビスフェノール構造に基づくエストロゲン受容体の新規アンタゴニストの系統的合成
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松島綾美
2. 発表標題 有環境化学物質に由来する女性ホルモン受容体の阻害剤設計
3. 学会等名 光・量子ビーム応用技術調査専門委員会第3回委員会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本雅輝、巢山慶太郎、野瀬健、松島綾美
2. 発表標題 三環系ビスフェノールを母体としたエストロゲン受容体アンタゴニストの設計合成
3. 学会等名 令和2年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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://chem.kyushu-univ.jp/biochem/ 有害環境化学物質ビスフェノール類の作用機構を解明（プレスリリース） https://www.kyushu-u.ac.jp/f/45362/21_10_06_01.pdf
--

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	瀬々 潤 (Sese Jun) (40361539)	株式会社ヒューマノーム研究所・本社・代表取締役社長 (92679)	

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
---------	---------