

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25701008

研究課題名(和文)ビスフェノール低用量効果はタンデムに並ぶ核内受容体が誘起する

研究課題名(英文)Low-dose effects of bisphenol A are induced by tandem binding of nuclear receptors on DNA

研究代表者

松島 綾美 (Matsushima, Ayami)

九州大学・理学(系)研究科(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) 17,700,000円

研究成果の概要(和文)：プラスチック原料・ビスフェノールAには、低用量効果というごく微量の暴露での悪影響が知られている。しかし、エストロゲン受容体ER $\alpha$ やER $\beta$ に対する結合は非常に弱いため、この分子機構は不明である。一方で、エストロゲン関連受容体(ER $\alpha$ )という別の核内受容体がER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、ER $\gamma$ の3種ある。申請者らはER $\alpha$ の活性がER $\beta$ やER $\gamma$ の存在下で増強される現象を見出した。そこで「複数の核内受容体が応答配列に結合し、協同して転写活性を制御する協働作用が起きる」と考えた。この証明を試み、ERおよびER $\alpha$ の発現量には細胞特異性があること、ER-ER $\alpha$ 協働作用は塩基長に依存することなどを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：An endocrine-disrupting chemical bisphenol A (BPA) induces adverse low-dose effects in reproductive organs and in brains. The molecular mechanisms of low-dose effects are unclear, because the binding of BPA to ER $\alpha$  or ER $\beta$  is very weak. We found that the transcription activity of ER $\alpha$  induced by BPA is remarkably reinforced by the co-existence of estrogen-related receptor (ERR $\alpha$ ). We have hypothesized that the ER $\alpha$  dimer binds to estrogen response elements (EREs) on DNA at multiple consecutive sites, which are separated at specific intervals, and induces synergistic activation. We therefore plan to explore the optimized nucleotide spacer length between the hormone response elements for ER $\alpha$ -ERR $\alpha$  synergistic transcriptional function. We found that the greatest ER $\alpha$ -ERR $\alpha$  synergistic transcriptional activation was detected with 11 bp-spacer nucleotides. We also analyzed the ER and ERR mRNA expression levels in several cell lines. Their expression levels were different in each cell.

研究分野：生物化学

キーワード：分子認識 人体有害物質 内分泌攪乱物質 リスク評価 タンパク質 受容体 生理活性物質 転写

1. 研究開始当初の背景

1986年の発見以来、女性ホルモン・エストロゲンの受容体 (ER) は1つしかないと思われていた。ちょうどその頃、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。この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、1997年の ERβ の発見により、これを説明できるかに思われた。しかし、α型もβ型もほぼ同様の応答性を示したため、SERMの分子メカニズムについてさらに混迷を深める結果となった[図1]。ERα と ERβ の真の存在意義は何か？ 現在も不明なままである。

一方で、1990年代後半より、マウスなど実験動物で、プラスチック原料であるビスフェノールAの低い用量効果が指摘された。低用量効果とは、ごく微量の暴露で、生殖系や脳神経系に悪影響を及ぼすことをいう。2008年、米国厚生省所轄・国家毒性プログラム (NTP) は乳幼児等の神経や行動に影響を及ぼす懸念を報告した。2008年、日本でも厚生労働省は内閣府食品安全委員会に食品安全影響評価を依頼した。2009年には、欧州委員会に神経発達影響についての新たな動物実験に関する評価が諮問された。こうした世界的な動向を受けて、2010年には世界保健機関と国際連合食糧農業機関 (WHO/FAO) により、現時点では公衆衛生的措置の必要性は時期尚早であるものの、引き続き研究が進行中であると発表された。そして2011年には、カナダに引き続き EU でもビスフェノールAの哺乳瓶への使用が禁止された。このように、従来は女性ホルモン攪乱作用が注視されてきた環境ホルモン問題は、ビスフェノールAおよび新世代ビスフェノールを介した、脳神経系への悪影響評価へ急展開している。しかし、ERα や ERβ に対するビスフェノールAの結合は、非常に弱い。こうしたなか、申請者らはビスフェノールAは ERRγ にきわめて強く結合することを発見した<sup>[1]</sup>。これに続く申請者らの構造解析や転写活性測定<sup>[2-5]</sup>の報告は、米国厚生省所轄 NTP の政府報告書・

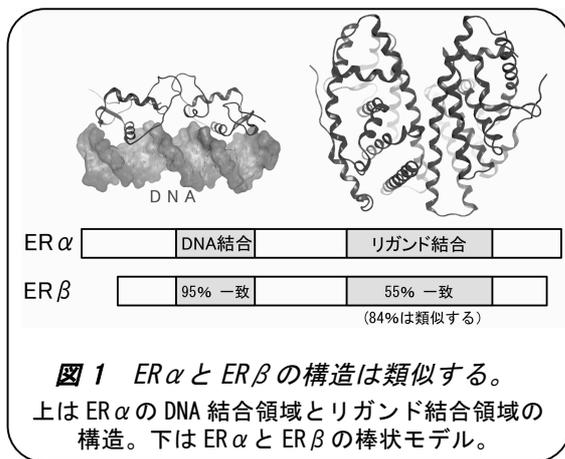


図1 ERα と ERβ の構造は類似する。  
上は ERα の DNA 結合領域とリガンド結合領域の構造。下は ERα と ERβ の棒状モデル。

モノグラフ、イギリス王立化学会の学会誌 Chemistry World 取り上げられるなど、世界的に注目された。これ以降、多くの研究者が ERRγ を念頭に置く研究に方向転換している。

[1] Takayanagi S. et al., *Toxicol. Lett.*, **167**, 95-105 (2006). [2] Matsuhashi A. et al., *J. Biochem.*, **142**, 517-524 (2007). [3] Okada H. et al., *Environ. Health Perspect.*, **116**, 32-38 (2008). [4] Liu X. et al., *FEBS J.*, **274**, 6340-6351 (2007). [5] Liu X. et al., *J. Biochem.*, **148**, 247-254 (2010).

2. 研究の目的

本研究の目的は、上述のこれまでの緻密な転写活性試験と立体構造解析に基づき、「DNA上のタンデムな ER 応答配列に複数の核内受容体が結合し、互いの転写因子複合体に影響することによる、いわば『転写協同制御』がビスフェノール低用量効果の本質である」と考えられたため、この分子メカニズムを解明することである。この背景には、申請者らが ERα の活性は ERRγ の存在下で、約 20 倍も増強される奇妙な現象を見出したことがある。すなわち、申請者は、核内受容体が結合する応答配列は、ゲノム上にタンデムにいくつも存在することが多いことに注目し、「複数の核内受容体が同時にタンデムに応答配列に結合し、協同して転写因子複合体を形成し転写活性を制御する『転写協同制御』が起きる」との着想を得た。ER には ERα、ERβ の 2 種類、ERR には ERRα、ERRβ、ERRγ の 3 種類があり、合計 5 種もある。さらに、これらは全て ER 応答配列に結合可能である。複数の受容体が DNA 上に結合し、協同的に転写を制御する可能性は非常に高い。核内受容体の『転写協同制御』が、ビスフェノールAが示す低用量効果の根幹に違いない。

こうして、ER-ERR の協働作用メカニズムを解明し、新奇分子機構に基づく核内受容体を標的とした治療薬への端緒を拓く。

3. 研究の方法

(1) 発現プラスミド作成

ERRα、ERRβ、ERRγ 発現プラスミド作成はヒト腎臓 cDNA よりポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 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 pBlueScriptII SK+ に導入し、全長の配列を確認した。

(2) 細胞培養

常法に従い、10%血清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

一連の環境ホルモン候補物質の ERRγ に対する結合能は、トリチウム標識エストラジオール ([<sup>3</sup>H]E2) およびトリチウム標識ビスフェノール A ([<sup>3</sup>H]BPA) の受容体結合を阻害す

る能力で評価した。評価する一連の化学物質をトリチウム標識リガンドとウサギ網状赤血球で発現したタンパク質溶液と供に 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<sub>50</sub> 値 (<sup>3</sup>H)BPA 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、ERR $\gamma$  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、ERR $\gamma$  の活性を検出するために、ERR $\gamma$  の結合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、lipofectamine2000 とプラス試薬を用いた。24 時間後、任意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 ERR $\gamma$  の活性への影響を評価した。

#### (5) ゲルシフトアッセイ

ER および ERR が結合する塩基配列を詳細に解析するために、ゲルシフトアッセイを行った。標的塩基配列は一本鎖オリゴヌクレオチドとして合成し、アニーニング操作により二本鎖にして実験に供した。これらの標識は、Exo(-) klenow enzyme による [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] dCTP の付加により行った。得られた [<sup>32</sup>P] 標識二本鎖オリゴヌクレオチドとウサギ網状赤血球発現系で作製した各種 ER および ERR をインキュベートし、5%アクリルアミドゲルで電気泳動し未結合の標識オリゴヌクレオチドを分離した。オートラジオグラフィーにより、ER および ERR と二本鎖オリゴヌクレオチドの結合を検出した。

### 4. 研究成果

#### (1) ER および ERR の発現量には細胞特異性がある

培養細胞 HeLa 細胞で特に活性増強作用が強かったことから、TD47、MCF7 など様々なエストロゲン受容体発現細胞において、ER $\alpha$  と ER $\beta$ 、さらに、ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$ 、ERR $\gamma$  の mRNA 発現量をリアルタイム PCR で解析した。加えて各種転写因子などの mRNA 発現量もリアルタイム PCR で解析した。その結果、予想通り細胞種によって発現量に差があり、例えば HeLa 細胞では増強作用がみられた ER $\alpha$ 、ERR $\alpha$ 、ERR $\gamma$  の発現が多いことが判明した[図 2]。さらに、これらに対するビスフェノール A 曝露の影響を解析した。ビスフェノール A の曝露により、複数の受容体の発現量に変動が見られた。

#### (2) ER $\alpha$ および ER $\beta$ は核に発現する

ER $\alpha$  および ER $\beta$  の細胞内局在解析実験の

ための EGFP 融合発現プラスミドを構築し

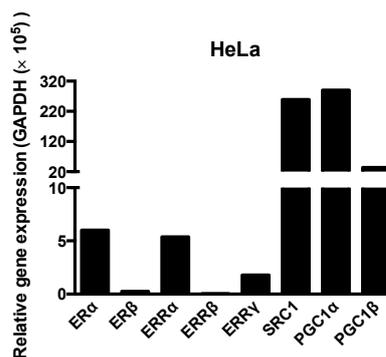


図 2 HeLa 細胞における mRNA 発現量比較。

ER $\alpha$ 、ERR $\alpha$ 、ERR $\gamma$ が多かった。また、転写共役因子は、核内受容体よりずっと多く発現していることが判明した。

た。これを用いた一過性発現により、CV1 細胞でその細胞内局在解析を実施した。ER $\beta$  はミトコンドリアに局在するという報告があったが、いずれもリガンドであるビスフェノール AF の添加の有無にかかわらず、核に局在していた。

#### (3) ゲルシフトアッセイによる結合比較

放射ラベルプローブを用いた明敏なゲルシフトアッセイ系の構築に成功した。ところで、一般にレポーター試験には応答配列が 3 回繰り返された配列を用いる。そこで、放射比活性を指標に標識されたプローブの分子数が同じになるようにコントロールして 1 回繰り返すと 3 回繰り返す配列でエストロゲン関連受容体 $\gamma$ 型の結合の程度を比較した。その結果 1 回のみのお応答配列より 3 回繰り返す応答配列の方が、受容体が結合しやすいと考えられた。

#### (4) ER-ERR 協働作用には塩基長に依存する

ER-ERR 活性増強機構には、ER $\alpha$  が結合する応答配列の配向、すなわち DNA 構造が重要であると考えられた。そこで、応答配列をつなぐリンカー塩基を一塩基ずつ伸長して転写活性を測定することにより、活性増強機構に対する影響を精査した。リンカー塩基数が 7 bp から 22 bp までのそれぞれのレポータープラスミドを作製し、エストロゲン関連受容体 $\gamma$ 型が共存することによる ER $\alpha$  活性増強機構を比較したところ、至適なリンカー塩基数が存在することが明らかになった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

(1) Liu, X., H., Fujiyama, A., Matsushima, A., Shimohigashi, M., and Shimohigashi, Y.:

- $\alpha$ -Helix-Peptides Composing the human nuclear receptor ERR $\gamma$  competitively provoke inhibition of functional homomeric dimerization. *Biopolymers Peptide Science*, in press, DOI: 10.1002/bip.22795.
- (2) 劉 曉輝、松島綾美、下東康幸：乳がん細胞におけるビスフェノールのエストロゲン様活性、*BIO Clinica* (北隆館) Vol. 30, No. 10, p 90 (2015).
- (3) Sugiyama, M., Motomatsu, Y., Matsuyama, Y., Kajiyama, S., Kameda, T., Saito, T., Uchimura, E., Liu, X., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: SCN Circadian rhythm signal transduction neuropeptides evoke hypoactive phenotype differently in male and female mice. *Peptide Science 2015*, 53-54 (2016).
- (4) Liu, X., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: A novel method identify and quantify the coactivator proteins that couple with human nuclear receptor: the use of interacting interface  $\alpha$ -helix peptide for quantitative inhibition. *Peptide Science 2014*, 347-348 (2015).
- (5) Sugiyama, M., Kajiyama, S., Saito, T., Uchimura, E., Motomatsu, Y., Matsuo, A., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: Alternative polyadenylation analyses of neuropeptide genes in bisphenol A-exposed hypoactive mouse brain. *Peptide Science 2014*, 345-346 (2015).
- (6) Liu, X., Matsushima, A., Shimohigashi, M., and Shimohigashi, Y.: A characteristic back support structure in the bisphenol A-binding pocket in the human nuclear receptor ERR $\gamma$ . *PLoS ONE*, 9, e101252 (2014). DOI:10.1371/journal.pone.0101252
- (7) Matsushima, A., Nishimura, H., Inamine, S., and Shimohigashi, Y.: Multiple and Simultaneous Cys $\rightarrow$ Ala Mutations of ORL1 Nociceptin Receptor to Identify the Affinity Binding site of Cys(Npys)-Elongated RYYRIK Peptide Antagonist. *Peptide Science 2013*, 413-414 (2014).
- (8) Liu, X., Nishimura, H., Fujiyama, A., Matsushima, A., and Shimohigashi, Y.: Constitutive  $\alpha$ -Helix-peptides Required for Functional Dimerization of Estrogen-related Receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ). *Peptide Science 2013*, 429-430 (2014).
- (9) Matsushima, A., Ryan, K., Shimohigashi, Y., Meinertzhagen, Ian A.: An endocrine disruptor, bisphenol A, affects development in the protochordate *Ciona intestinalis*: Hatching rates and swimming behavior alter in a dose-dependent manner. *Environ. Pollut.* **173**, 257-263 (2013).
- (10) 下東康幸、劉 曉輝、松島綾美：ビスフェノールの核内受容体応答の分子メカニ
- ズムEndocrine Disrupter NEWS LETTER Vol. 15, No. 4, p 5 (2013). 他、11件
- [学会発表] (計 95 件)
- (1) 松島綾美 : Elucidation of molecular mechanism of receptor activation using fluorine-containing aromatic ligands (含フッ素リガンドで解き明かす受容体活性化の分子機構)、日本化学会第96春季年会2016、平成28年(2016年)3月24-27日、同志社大学京田辺キャンパス(京田辺市)(日本化学会女性化学者賞受賞講演) .
- (2) 松島綾美 : Design synthesis of specific ligands as receptor explorers for the structure-activity studies on ligand-receptor interactions、OIST-Kyushu Univeristy Women Scientist Networking Workshop、平成28年(2016年)3月9-10日、沖縄科学技術大学院大学OIST(国頭郡恩納村)(招待講演)
- (3) 松島綾美 : エストロゲン関係受容体間に内分泌攪乱物質ビスフェノールAが巻き起こす新奇な協働効果 Novel synergic effects induced between the estrogen and estrogen-related receptors by an endocrine-disrupting chemical bisphenol A、日本生化学会九州支部設立百周年記念講演会、平成27年(2015年)11月27日、九州大学伊都キャンパス稲盛財団記念会館(福岡市)(招待講演)
- (4) 松島綾美 : 有害化学物質・ビスフェノールと核内受容体との構造機能相関解析研究 Structure-function studies between the hormone-disrupting chemical bisphenols and the nuclear receptors、BMB2015(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)、平成27年(2015年)12月1-4日、神戸ポートアイランド(神戸市) .
- (5) 崎戸沙耶、藤山明菜、劉 曉輝、松島綾美、下東康幸：ビスフェノール活性に必須なエストロゲン受容体のダイマー化構造要因、環境ホルモン学会第18回研究発表会、平成27年(2015年)12月10-11日、自治医科大学地域医療情報研修センター(栃木県下野市)
- (6) 杉山真季子、松島綾美、元松雄大、松山祐昂、梶山祥太、亀田朋典、斎藤辰弥、内村恵梨子、松尾文香、劉 曉輝、下東美樹、下東康幸：BPA 暴露マウスの低活動性症状は雌雄で異なる遺伝子が原因である、環境ホルモン学会第18回研究発表会、平成27年(2015年)12月10-11日、自治医科大学地域医療情報研修センター(栃木県下野市)
- (7) 松山 祐昂、西村 裕一、劉 曉輝、松島綾美、下東 康幸：内分泌攪乱化学物質を受容するヒト核内受容体リガンド結合ドメインの二次構造解析、環境ホル

- モン学会第 18 回研究発表会、平成 27 年 (2015 年) 12 月 10-11 日、自治医科大学地域医療情報研修センター (栃木県下野市)
- (8) 劉 曉輝、池田 伸、松島綾美、下東 康幸：エストロゲン関係受容体の協働作用によりビスフェノールの低用量効果が生まれる分子メカニズム、平成 27 年 (2015 年) 12 月 10-11 日、自治医科大学地域医療情報研修センター (栃木県下野市)
- (9) 松島綾美、劉 曉輝、池田 伸、下東 康幸：ER $\alpha$ -ERR $\alpha$  協働作用における DNA ホルモン応答配列を繋ぐスペーサー間隔の影響、環境ホルモン学会第 18 回研究発表会、平成 27 年 (2015 年) 12 月 10-11 日、自治医科大学地域医療情報研修センター (栃木県下野市)
- (10) Ayami Matsushima, Hirokazu Nishimura, Xiaohui Liu, Yuuki Takesue, Yutaka Matsuyama, Yasuyuki Shimohigashi : Comprehensive structural analysis of the nociceptin ORL1 receptor by means of virtual and experimental Ala-scanning combined methods、第 52 回ペプチド討論会、平成 27 年 (2015 年) 11 月 16-18 日、平塚市中央公民館 (平塚市)
- (11) Yutaka Matsuyama, Hirokazu Nishimura, Xiaohui Liu, Ayami Matsushima, Yasuyuki Shimohigashi : Comparative analyses of the ligand binding domain secondary structures of human nuclear receptors、第 52 回ペプチド討論会、平成 27 年 (2015 年) 11 月 16-18 日、平塚市中央公民館 (平塚市)
- (12) Xiaohui Liu, Miki Shimohigashi, Ayami Matsushima, Yasuyuki Shimohigashi : Protein constitutive peptide fragments to inhibit protein-protein interaction: Inhibitory peptides as molecular probe for clarification of human nuclear receptor activation mechanism、第 52 回ペプチド討論会、平成 27 年 (2015 年) 11 月 16-18 日、平塚市中央公民館 (平塚市)
- (13) 松島綾美、劉曉輝、池田伸、下東康幸：エストロゲン受容体-エストロゲン関連受容体の協働的転写活性増強に DNA ホルモン応答配列間スペーサー領域が及ぼす影響、BMB2015 (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)、平成 27 年 (2015 年) 12 月 1-4 日、神戸ポートアイランド (神戸市)。
- (14) 劉曉輝、池田伸、松島綾美、下東康幸：核内受容体 ER および ERR の協働作用による転写活性増強の分子メカニズム、BMB2015 (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)、平成 27 年 (2015 年) 12 月 1-4 日、神戸ポートアイランド (神戸市)
- (15) 松山祐昂、劉曉輝、西村裕一、松島綾美、下東康幸：ヒト核内受容体リガンド結合ポケット底部の  $\beta$  ストランド数を違えた構造構築とリガンド結合の多様性、BMB2015 (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)、平成 27 年 (2015 年) 12 月 1-4 日、神戸ポートアイランド (神戸市)。
- (16) 杉山真季子、元松雄大、梶山祥太、亀田朋典、斎藤辰弥、内村恵梨子、松尾文香、劉曉輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸：視交叉上核神経ペプチドが誘導する雌雄で異なるマウス概日行動の制御、BMB2015 (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)、平成 27 年 (2015 年) 12 月 1-4 日、神戸ポートアイランド (神戸市)
- (17) 崎戸沙耶、藤山明菜、劉曉輝、松島綾美、下東康幸：エストロゲン受容体の受容体活性化におけるホモダイマー化の構造要因、BMB2015 (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)、平成 27 年 (2015 年) 12 月 1-4 日、神戸ポートアイランド (神戸市)
- (18) 劉 曉輝、池田 伸、松島綾美、下東康幸：ERR ホモダイマーが協働して増強されるビスフェノール A の ER $\alpha$  を介したエストロゲン様活性、平成 27 年度日本生化学会九州支部例会、平成 27 年 (2015 年) 5 月 16-17 日、九州大学箱崎キャンパス (福岡市)。
- (19) 杉山真季子、梶山祥太、亀田朋典、斎藤辰弥、内村恵梨子、元松雄大、劉曉輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸：雌雄で異なる概日性神経ペプチド遺伝子が誘導するビスフェノール A 暴露マウスにおける低活動性症状、平成 27 年度日本生化学会九州支部例会、平成 27 年 (2015 年) 5 月 16-17 日、九州大学箱崎キャンパス (福岡市)。
- (20) 崎戸沙耶、藤山明菜、劉曉輝、松島綾美、下東康幸：エストロゲン受容体 ER  $\beta$  型の受容体活性化に必須なホモダイマー化の構造要因、平成 27 年度日本生化学会九州支部例会、平成 27 年 (2015 年) 5 月 16-17 日、九州大学箱崎キャンパス (福岡市)。
- (21) 劉 曉輝、松島綾美、下東康幸：ヒト核内受容体の非リガンド性阻害ペプチド創薬をめざして、第 20 回ペプチドフォーラム「生命分子、ペプチド機能に学ぶ医薬品」、平成 27 年 (2015 年) 3 月 13 日、長浜バイオ大学 命江館 (長浜市)。
- (22) 木村僚子、劉 曉輝、西村裕一、松島綾美、下東康幸：ビスフェノール A の核内受容体 ERR $\gamma$  に対する薬理的シャペロン効果、リスクサイエンス研究フォーラム 2014、平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日、福岡大学セミナーハウス (福岡市)。
- (23) 松島綾美、劉 曉輝、角田佳充、下東康幸：ハロゲン含有「新世代ビスフェノール」の複雑多岐な核内受容体応答特性、

- リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (24) 崎戸沙耶、劉 曉輝、松島綾美、下東康幸: ビスフェノールが誘起するエストロゲン受容体活性化に必須な受容体ホモダイマー化の要因構造, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (25) 松尾文香、梅野翔太郎、木村僚子、佐藤俊介、徳丸飛鳥、劉 曉輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸: ショウジョウバエのビスフェノールA暴露による核内受容体 mRNA への影響解析, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (26) 松山祐昂、西村裕一、劉 曉輝、松島綾美、下東康幸: ヒト核内受容体リガンド結合ドメイン立体構造の構築における多様性, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (27) 劉 曉輝、池田 伸、松島綾美、下東康幸: ER $\alpha$  と ERR $\alpha$  の強制ホモダイマーと強制ヘテロダイマーから解った核内受容体の転写活性化分子機構, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (28) 徳丸飛鳥、松尾文香、梅野翔太郎、松山祐昂、中村将行、住吉美保、劉 曉輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸: ビスフェノールA暴露によるショウジョウバエの低活動性症状と神経ペプチド PDF mRNA 遺伝子への影響解析, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (29) 佐藤俊介、劉 曉輝、松島綾美、下東康幸: 自発活性化型核内受容体によるエストロゲン受容体協働作用: SF1 が介添えするビスフェノールAによる活性増強, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (30) 松島綾美、劉 曉輝、池田 伸、下東康幸: カスパーゼ7のエストロゲン受容体遺伝子応答配列を用いた自発活性化型核内受容体のレポーター遺伝子試験, リスクサイエンス研究フォーラム 2014, 平成 27 年 (2015 年) 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市) .
- (31) 松山祐昂、西村裕一、劉 曉輝、松島綾美、下東康幸: ヒト核内受容体リガンド結合ポケット底部の $\beta$ シート: 底板の枚数を違えてリガンド結合に備えてきた構造構築の多様性進化. 第38回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム [P-10], 平成26年 (2014年) 9月11-13日, レークサイドホテル久山 (福岡県糟屋郡久山町) .
- (32) 木村僚子、劉 曉輝、西村裕一、松島綾美、下東康幸: 環境ホルモンが「くすり」になるとき: 核内受容体ERR $\gamma$ に対するビスフェノールAの薬理的シャペロン効果. 第38回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム [P-11], 平成26年 (2014年) 9月11-13日, レークサイドホテル久山 (福岡県糟屋郡久山町) .
- (33) 杉山真季子、斎藤辰弥、内村恵梨子、松尾文香、下東美樹、松島綾美、下東康幸: ビスフェノールA暴露マウスの低活動性症状に連関する神経ペプチドmRNAの解析. 第38回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム [P-12], 平成26年 (2014年) 9月11-13日, レークサイドホテル久山 (福岡県糟屋郡久山町) .
- (34) 劉 曉輝、池田 伸、松島綾美、下東美樹、◎下東康幸: 核内受容体ERおよびERRの協働作用を介したビスフェノールAの低用量効果の分子メカニズム. Molecular mechanism of bisphenol A low-dose effects mediated through mutual co-work between nuclear receptor ER and ERR. 環境ホルモン学会 第17回研究発表会, 平成26年 (2014年) 12月9-10日, 東京大学山上会館 (東京都)
- (35) 松島綾美、劉 曉輝、池田 伸、下東康幸: カスパーゼ7プロモーターを介した自発活性化型核内受容体のエストロゲン活性の協働的活性化効果. The cooperative enhancement of estrogenic activity induced by a constitutively active nuclear receptor via the caspase 7 promoter. 環境ホルモン学会 第17回研究発表会, 平成26年 (2014年) 12月9-10日, 東京大学山上会館 (東京都) .

他、60件

[その他]

所属研究室のホームページで研究成果を公表している。

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松島綾美 (MATSUSHIMA, AYAMI)

九州大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号: 60404050

### (2) 研究分担者および連携研究者

該当なし。