

令和元年5月30日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26220103

研究課題名(和文) 多元的オミックス解析による化学物質-細胞内受容体シグナル伝達攪乱の種差の解明

研究課題名(英文) Multiple Omics Analysis to Understand the Species Differences in Chemical-intracellular Receptor Signaling Disruption

研究代表者

岩田 久人 (IWATA, Hisato)

愛媛大学・沿岸環境科学研究センター・教授

研究者番号：10271652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,000,000円

研究成果の概要(和文)：1) GCxGC-TOFMSを使用した有機ハロゲン化合物の網羅的分析法を開発した。2) 細胞内受容体(IR)と環境汚染物質(EP)の結合状態を *in silico* 解析することで、*in vitro*・*in vivo* 実験系でのIR活性化能が予測できた。3) EPを投与したモデル動物の組織の多元的オミックス解析によって、EPが異物代謝酵素系や細胞周期、脂質合成・代謝経路に影響することが明らかになった。4) 環境動物種の組織を実験モデル動物と同様の手法で多元的オミックス解析し、EP暴露濃度依存的に影響を受けるパスウェイの特定に成功した。5) IRシグナル伝達系の化学物質感受性規定因子が特定できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多元的オミックス解析を実践することにより、化学物質曝露に対する影響のシステム的理解が進み、バイオマーカーを多様な生物種で同定することが可能になった。また、環境動物とモデル動物利用の有効性と制約(不確実性係数)が明確になり、その成果は生態影響試験を標準化・高度化するためのモデルケースとなるであろう。さらに本研究の結果は、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律」で求められている、監視化学物質を特定するための科学的根拠を与えることにも寄与できる。

研究成果の概要(英文)：The achievements of this study are summarized as follows; (1) we succeeded in developing a comprehensive analytical method for organohalogen compounds with a two-dimensional gas chromatograph-time-of-flight high-resolution mass spectrometer. (2) *in silico* analyses of the binding state of intracellular receptors (IRs) and environmental pollutants (EPs) could predict the IR activation potencies in *in vitro* and *in vivo* experimental systems. (3) multiple omics analyses of the tissues from experimental model animals administered with EPs revealed that the pollutants affect xenobiotic metabolizing enzyme systems, cell cycle, and lipid synthesis and metabolism pathways. (4) the same multiple omics approaches as those used in model animals were applied to the tissues of environmental animal species and succeeded in identifying specific pathways affected in a EP concentration-dependent manner. (5) factors responsible for the susceptibility to EPs in IR signaling pathways were identified.

研究分野：環境毒性学

キーワード：多元的オミックス 化学物質 細胞内受容体 感受性 種差

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学物質に対する感受性・反応には大きな種差が存在する。しかしながら今日の科学では、特定の実験モデル動物(マウスなど)の感受性や応答の差を個々の生物種に外挿する際には、科学的根拠のない不確実性係数を利用せざるを得ない状況である。したがって、多様な生物種のリスクを評価するには、まずは生物種自身の反応を測定する必要がある。細胞内受容体は体内の化学的信号を生物的信号に変換するメディエーターであり、このシグナル伝達系の種差が化学物質に対する感受性差や応答の多様性を説明する一要因として考えられている。

一方、投与実験・試料入手の困難さ故に、実験モデル動物以外の生物の反応を測定するのは容易ではない。その結果、化学物質の生態毒性試験の必要性は激増しているが、大半の化学物質の評価は未試験のままとなっている。実験モデル動物を対象とする毒性学から野生・伴侶動物種を対象とする環境毒性学へのトランスレーショナルサイエンスが欠如しているのである。細胞内受容体の多能性に関する知見はマウスを対象とした実験で得られた場合が大半であり、多能性に関して魚類や鳥類を含む多様な生物種に一般化できるほどの知見は得られていない。加えて、環境(野生・伴侶)動物種の細胞内受容体シグナル伝達系の全体像を解析できるツールは現在なく、化学物質による細胞内受容体を介した影響の多様性を検証する障壁となっている。

2. 研究の目的

本研究では、多様な生物の細胞内受容体を介したシグナル伝達系を対象に、化学物質による系の攪乱を「網羅的」に解析できる基盤を構築したい。さらにそれを利用して、生理作用・恒常性維持機能への影響を評価すると共に、化学物質による系攪乱の種差の原因となる感受性規定因子を決定することが目的である。

3. 研究の方法

本研究では、魚類・鳥類・哺乳類を含む実験モデル動物や環境(野生・伴侶)動物を対象に、化学物質による細胞内受容体シグナル伝達系の攪乱に焦点を絞って研究した。化学物質曝露によって惹起される細胞内受容体を介した「多元的オーム」の変化を網羅的に測定し、種差を規定する要因をゲノム・遺伝子・タンパク質レベルで特定するため、以下の5つのサブテーマ(1)~(5)に取り組んだ。

- (1) 環境(野生・伴侶)動物個体群に蓄積した化学物質のエクスポゾーム解析
- (2) エクスポゾームと細胞内受容体の相互作用の網羅的解析
- (3) 実験モデル動物の多元的オミックス解析とパスウェイ解析
- (4) 環境(野生・伴侶)動物種の多元的オミックス解析とパスウェイ解析
- (5) 細胞内受容体シグナル伝達系の感受性規定因子の探索

4. 研究成果

多様な生物の細胞内受容体を介したシグナル伝達系を対象に、*in silico*・*in vitro*・*in vivo* 実験法を組み合わせ、多元的オーム(エクスポゾーム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム・リピドーム)を測定することにより、化学物質による系の攪乱を「網羅的」に解析できる研究基盤が構築できた。さらに得られたデータをバイオインフォマティクス手法によって解析し、生理作用・恒常性維持機能への影響を評価すると共に、化学物質による系攪乱の種差の原因となる感受性規定因子を決定することできた。

以下に5つのサブテーマ(1)~(5)ごとに具体的な成果を記す。

(1) 環境(野生・伴侶)動物個体群に蓄積した化学物質のエクスポゾーム解析 野生生物の臓器・組織に適用可能な有機リン系難燃剤(PFRs)の分析法開発を試み、生体由来マトリックスの除去のため活性炭とアミノプロピルの二層で構成される精製カラムを用いた高精度分析法の開発に成功した。またGC×GC-HRTOFMSを使用した有機ハロゲン化合物・多環芳香族炭化水素の網羅分析法も開発した。

野生鳥類から、残留性有機汚染物質(POPs)の代替物質であるデカブプロモジフェニルエタン(DBDPE)・ビストリプロモフェノキシエタン(BTBPE)・デクロランプラス(DPs)が検出され、初めて汚染実態が明らかとなった。さらに、有機リン系難燃剤(PFRs)の定量を試みた結果、多くの種からTCEPおよびTDCIPPが検出された。さらにヒトや愛玩動物へのビスフェノール類(BPs)の曝露量を評価するためハウスダスト中の21種のBPsを分析したところ、ビスフェノールA(BPA)が最も高濃度で検出された。

淡水魚について47種の医薬品・生活関連物質(PPCPs)を分析し、殺菌剤であるトリクロサンの血中濃度が高値であることを明らかにした。とくに日本の下水処理施設下流で採取した検体は、実験動物で影響が観察された値に匹敵していた。

伴侶動物であるイヌ・ネコを対象に、各ポリ塩素化ビフェニル(PCBs)同族・異性体の代謝・排泄能の種差を明らかにするため、PCBsの12同族・異性体混合物の*in vivo*曝露試験を実施した。イヌは第一相酸化反応によって多くのPCBsを水酸化PCBs(OH-PCBs)へと代謝し、続く第二相抱合反応によって低塩素化OH-PCBsを抱合体化して体外排出したのに対し、ネコは第一相酸化反応が弱いことに加え、第二相抱合酵素UGT1A6が偽遺伝子化しているため、特定の低塩素化OH-PCBsのみが残留したと推察した。

(2) **エクスポゾームと細胞内受容体の相互作用の網羅的解析** バイカルアザラシ・イヌ・マウス・ヒトに由来するエストロゲン受容体 (ER α ・ER β) 発現ベクターを細胞に導入し、*in vitro* レポーター遺伝子アッセイ系を構築した。次いでこの系を 5 種の POPs・26 種の BPs・4 種の PFRs・17 種の OH-PCBs でそれぞれ単処理し、ERs のアゴニスト活性を評価した。その結果、多くの被験物質が単処理ではアゴニスト活性を示したが、活性化能は被験物質・ER アイソフォーム (ER α ・ER β)・生物種間で異なっていた。ER アイソフォーム間で活性化能を比較すると、全ての動物種で ER α は ER β よりも高いアゴニスト活性を示した。またイヌ ER α は他生物種 ER α に比べて顕著に低い活性化能を示した。また、OH 基置換位置の異なる被験物質の用量-応答関係を評価した結果、OH 基置換位置が *para* 位 > *meta* 位 > *ortho* 位の順で高活性を示した。これら被験物質の ER リガンド結合ポケット内の結合状態を *in silico* 法で解析した結果、*para* 位の OH 基はアザラシ ER α の 353 番目のアミノ酸残基に相当するグルタミン酸と水素結合し、相互作用エネルギーは低値を示した。一方で *meta* 位の OH 基は 346 番目のロイシンと水素結合を形成したが、*ortho* 位の OH 基は近傍のアミノ酸残基と相互作用しなかった。これらの結果から、被験物質の OH 基置換位置の違いが ER リガンドポケット内での相互作用に寄与し、転写活性化能に影響することが明らかとなった。さらに *in vitro* 試験による被験物質の ER α 転写活性化能と *in silico* 試験による被験物質-ER α の相互作用エネルギーの間に有意な正の相関関係が認められた。

ゼブラフィッシュ胚を用いて 17 β エストラジオール (E₂) および 9 種の BPs について *in vivo* 曝露試験をおこない、ER 標的遺伝子であるシトクロム P450 19A1b (CYP19A1b) の mRNA 発現に対する影響を評価した。その結果、フェニル環の *para* 位に OH 基が置換した物質が高い誘導能を示した。続いて BPs とゼブラフィッシュ ERs の相互作用を *in silico* シミュレーションしたところ、BPs と ER α の相互作用エネルギーは *in vivo* 曝露試験による CYP19A1b 誘導能と有意な正の相関関係を示した。以上の結果より、被験物質の ER α リガンドポケットの結合状態を *in silico* 解析することで、*in vitro* および *in vivo* 実験系でのエストロゲン活性が評価できることがわかった。

(3) **実験モデル動物の多元的オミックス解析とパスウェイ解析** ニワトリ卵に BPA およびトリクロサンを投与し、肝臓のトランスクリプトーム・プロテオームを測定することによって、毒性発現機構の解明を試みた。対照群に比べて発現量に違いが認められた mRNA およびタンパク質を対象に、パスウェイ解析・ネットワーク解析をした結果、BPA の胎児期曝露が血液循環系・DNA 複製や細胞周期に影響し、血液循環障害や肝硬変・肝癌へのリスク増加に繋がることが示唆された。実際に肝臓の DNA 合成量は BPA 曝露によって変動していた。トリクロサンの胎児期曝露の場合は、脂質合成シグナル伝達を促進し、脂質代謝シグナル伝達を抑制することがわかった。

妊娠 Wistar ラットに BPA を投与し、出生後 1-2 日目 (PND1)・21-22 日目 (PND21)・58-59 日目 (PND58) の新生仔肝臓のトランスクリプトームを測定した。体重・臓器重量測定の結果、BPA 投与群では PND58 まで一貫して雌仔ラットの体重はより増加していた。また体重当りの相対肝重量は、各投与群の雄では PND21 で減少、雌では PND1 で増加していた。一方 NGS 解析の結果、DNA 複製や細胞周期のほか、脂質合成・脂肪酸代謝に関与する遺伝子発現への性特異的影響が確認された。例えば、不飽和脂肪酸合成や肥満・悪性腫瘍形成に関与する Stearoyl-CoA desaturase (SCD1) は、BPA 投与雄では一貫して発現抑制が認められたが、雌ではそのような傾向はみられなかった。本結果より、BPA の発現期曝露は脂質合成・脂肪酸代謝関連遺伝子の発現を介して性特異的に仔ラットの発育に影響することが示唆された。

(4) **環境 (野生・伴侶) 動物種の多元的オミックス解析とパスウェイ解析** 上記(A)で PCBs を *in vivo* 曝露したイヌの肝臓を対象に、トランスクリプトームとメタボロームを解析し、PCBs 曝露の影響と作用機序の解明を試みた。22009 遺伝子のトランスクリプトーム解析の結果、異物代謝や不飽和脂肪酸の生合成に関与する遺伝子群が有意に変動していた。メタボローム解析の結果では、酸化ストレスに関与するグルタチオンや胆汁酸抱合体グリココル酸が有意に減少していた。また脂質過酸化物質も減少していたことから、PCBs 曝露による脂肪酸代謝・生合成系の亢進が明らかとなった。さらに PCBs 曝露群では、アセチル CoA から脂肪酸合成過程で働く不飽和化酵素の発現量が減少し、伸長酵素の発現量が増加していたことから、長鎖飽和脂肪酸合成が亢進されることによる非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 様症状の誘導が示唆された。これら脂肪酸代謝・生合成系の攪乱は、リポドーム解析によって支持された。

さらにイヌでは 4OH-CB107・4OH-CB202 の高い脳移行性が認められたため、脳メタボローム解析による OH-PCBs の影響評価を試みた。イヌ大脳新皮質で OH-PCBs 濃度依存的な変動を示した 24 種の代謝物は主に解糖系・糖新生・ペントースリン酸経路・尿素回路に関与していた。さらにオルニチンやシトルリン・N-アセチルグルタミン酸などミトコンドリア内メタボロームの低下も認められた。そこで、ミトコンドリアの Complex I-V に対する OH-PCBs の影響を酸化的リン酸化活性アッセイにより評価した結果、4OH-CB107 は Complex I の機能を強く阻害した。これらの結果から、脳移行した OH-PCBs が Complex I の機能を阻害することでミトコンドリアの働きを低下させ、電子伝達系を抑制することが示唆された。

この他、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を曝露したマダイ胚のトランスクリプトームへの影響をマイクロアレイで調査した。その結果、カルシウム・マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)・ケモカイン・T 細胞受容体のシグナル伝達経路を介した免疫抑制、

VEGF シグナル伝達経路を介した神経毒性、ならびにアクチン細胞骨格シグナル伝達経路を介した軸索ガイダンス異常と催奇形性が TCDD 暴露によって誘導されることを示唆した。このうち、軸索ガイダンス異常と催奇形性については TCDD 暴露マダイ胚で観察された表現型の異常と一致していた。さらに、バイカルアザラシおよびミンククジラ野生個体群の肝臓を対象に、POPs 蓄積によるトランスクリプトームへの影響をカスタムメイドマイクロアレイで調査した。その結果、バイカルアザラシにおける POPs 蓄積は異物代謝酵素・鉄イオン恒常性・炎症反応に関連する遺伝子群の発現に影響することが示唆された。対照的にミンククジラでは、POPs 蓄積濃度が低かったため、そのような影響は認められなかった。

(5) 細胞内受容体シグナル伝達系の感受性規定因子の探索 魚類の中でもダイオキシンに対して敏感種であるマダイを対象に、TCDD 暴露によってダイオキシン受容体 (アリアル炭化水素受容体: AHR) である AHR2 遺伝子の発現量が増加することを明らかにした。さらにこの現象の分子機序を解明するために、マダイ AHR2 遺伝子の 5' 上流域の塩基配列を解読し、その領域をクローン化して機能解析した。その結果、マダイ AHR2 遺伝子 5' 上流域には AHR 応答配列が含まれ、その配列はマダイ AHR1 および AHR2 タンパク質によって活性化されることがわかった。この AHR1・AHR2 による AHR2 遺伝子の自己誘導機構が AHR シグナルを増幅し、マダイのダイオキシン感受性を高めていると推察した。

鳥類 AHR1 のダイオキシン感受性に基づく遺伝子型は、ニワトリ AHR1 で 324・380 番目に相当するリガンド結合ドメイン内の二つのアミノ酸残基によって、Ile_Ser (I_S 高感受性) 型・Ile_Ala (I_A 中感受性) 型・Val_Ala (V_A 低感受性) 型に分類される。しかしながら、鳥類でこれら AHR1 遺伝子型の進化的意義については不明である。そこで 113 鳥種の AHR1 遺伝子型と生態学的情報の関係を two-way クラスタ分析で解析したところ、湿地や海洋生態系に生息して魚や水生生物を餌とするクラスター1 と脊椎動物を摂餌するクラスター3-1 の鳥種では V_A 型が優占していることがわかった。また陸上無脊椎動物や植物由来の餌を好む雑食性の鳥種を含むクラスター2・3-2・3-3 では I_A 型が主流であった。ダイオキシン類には人間活動由来のほかに自然由来の供給源が存在し、それらは食物連鎖を介して魚類に移行する。このことを考慮すると、猛禽類や水鳥は進化の過程で自然由来ダイオキシン類に暴露されてきたことが選択圧となり、AHR1 遺伝子型が決定されたと考えた。実際に、各 AHR1 遺伝子型を発現させた iv-RGA 系を用いて、自然由来ダイオキシンである 1,3,7-TriBDD に対する反応を測定した結果、最小影響濃度は I_S 型 < I_A 型 < V_A 型の順で、AHR1 遺伝子型のリガンド感受性差が人間活動由来ダイオキシンだけでなく、自然由来のダイオキシンでも保存されていることを確認した。以上の結果より、鳥類 AHR1 遺伝子のダイオキシン感受性を規定する二つのアミノ酸残基は、自然由来ダイオキシン類の耐性獲得のために変異したと推察した。

一方、鳥類には 2 種類の AHR アイソフォーム (AHR1・AHR2) が存在する。鳥類における AHR アイソフォームの役割を理解するために、我々はハシブトガラスの AHR1・AHR2 の機能的特徴を調べた。インビトロレポーター遺伝子アッセイによって、AHR1 および AHR2 の転写活性化能を、16 種の各ダイオキシン類同族・異性体で単処理した AHR 発現細胞で測定した。その結果、AHR1 と AHR2 の両方がアイソフォーム特異的に活性化された。ダイオキシン類暴露による AHR2 の高い転写活性化能は、低い転写活性化能を有する他鳥種の AHR2 の結果とは対照的であった。AHR2 の C 末端領域の deletion アッセイによって、736~805 アミノ酸残基がその転写活性化に重要であることを明らかにした。

ダイオキシン感受性規定要因の探索を目的に、ダイオキシン感受性が異なる近交系マウス 2 系統 (C3H/lpr・MRL/lpr) に 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) を投与し、肝臓プロテオームを解析した。その結果、ダイオキシンに対して高感受性である C3H/lpr 系統ではトリプトファン代謝に関する酵素群が誘導され、内因性 AHR リガンドであるトリプトファン代謝物の生成経路活性化が観察された。また C3H/lpr 系統ではペルオキシソームで活性酸素種の除去に関与する酵素群の誘導も確認された。したがって MRL/lpr 系統と比べて C3H/lpr 系統では、TBDD 暴露により活性酸素種の除去に関与する酵素群の誘導とともに内因性 AHR リガンドの生成が促進されて AHR を活性化するため、TBDD に対する反応を耐性化・高感度化していると推定した。一方、C3H/lpr は自己免疫疾患を発症しにくい系統であることが知られているが、このことは本研究で明らかになった C3H/lpr の優れた酸化ストレス除去能によっても支持された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 108 件)

(1) Ishibashi, H., Hirano, M., Kim, E. Y. and Iwata, H. (2019): *In vitro* and *in silico* evaluations of binding affinities of perfluoroalkyl substances to Baikal seal and human peroxisome proliferator-activated receptor α . *Environmental Science & Technology*, 53, 2181-2188. 査読有 DOI: 10.1021/acs.est.8b07273

(2) Kim, E. Y., Inoue, N., Koh, D. H. and Iwata, H. (2019): The aryl hydrocarbon receptor 2 potentially mediates cytochrome P450 1A induction in the jungle crow (*Corvus macrorhynchos*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 171, 99-111. 査読有 DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.037

(3) Ishibashi, H., Kim, E. Y., Arizono, K. and Iwata, H. (2018): *In vitro* assessment of activation of Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor α by polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Science & Technology*, 52, 11831-11837. 査読有 DOI: 10.1021/acs.est.8b02501

- (4) Ochiai, M., Iida, M., Agusa, T., Takaguchi, K., Fujii, S., Nomiyama, K. and Iwata, H. (2018): Effects of 4-hydroxy-2,3,3',4',5-pentachlorobiphenyl (4-OH-CB107) on liver transcriptome in rats: implication in the disruption of circadian rhythm and fatty acid metabolism. *Toxicological Sciences*, 165, 118-130. 査読有 DOI: 10.1093/toxsci/kfy123
- (5) Guo, J., Nguyen, H.T., Ito, S., Yamamoto, K., Kanerva, M. and Iwata, H. (2018): In ovo exposure to triclosan alters the hepatic proteome in chicken embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 165, 495-504. 査読有 DOI:10.1016/j.ecoenv.2018.09.043
- (6) Guo J., Ito S., Nguyen H.T., Yamamoto K., Tanoue R., Kunisue T. and Iwata H. (2018): Effects of prenatal exposure to triclosan on the liver transcriptome in chicken embryos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 347, 23-32. 査読有 DOI:10.1016/j.taap.2018.03.026
- (7) Nguyen, H. T., Tsuchiya, M. C., Yoo, J., Iida, M., Agusa, T., Hirano, M., Kim, E. Y., Miyazaki, T., Nose, M. and Iwata, H. (2017): Strain differences in the proteome of dioxin-sensitive and dioxin-resistant mice treated with 2,3,7,8-tetrabromo- dibenzo-p-dioxin, *Archives of Toxicology*, 91, 1763-1782. 査読有 DOI: 10.1007/s00204-016-1834-4
- (8) Bak, S. M., Iida, M., Soshilov, A. A., Denison, M. S., Iwata, H. and Kim, E. Y. (2017): Auto-induction mechanism of aryl hydrocarbon receptor 2 (AHR2) gene by TCDD-activated AHR1 and AHR2 in the red seabream (*Pagrus major*), *Archives of Toxicology*, 91, 301-312. 査読有 DOI:10.1007/s00204-016-1732-9
- (9) Iida, M., Fujii, S., Uchida, M., Nakamura, H., Kagami, Y., Agusa, T., Hirano, M., Bak, S. M., Kim, E. Y. and Iwata, H. (2016): Identification of aryl hydrocarbon receptor signaling pathways altered in TCDD- treated red seabream embryos by transcriptome analysis, *Aquatic Toxicology*, 177, 156-170. 査読有 DOI: 10.1016/j.aquatox.2016.05.014
- (10) Hwang, J. H., Park, J. Y., Park, H. J., Bak, S. M., Hirano, M., Iwata, H., Park, Y. S. and Kim, E. Y. (2016): Ecological factors drive natural selection pressure of avian aryl hydrocarbon receptor 1 genotypes, *Scientific Reports*, 6(27526), 2045-2322. 査読有 DOI: 10.1038/srep27526

〔学会発表〕(計 387 件)

- (1) Kanerva, M., Nguyen, M. T., Kunisue, T., Amvuori, K., Iwata, H. (2018): Differences in POPs and transcriptomes of wild and hatchery-reared Baltic salmon, SETAC Asia-Pacific 2018.
- (2) Yoshinouchi, Y., Hirano, M., Nakata, H., Nomiyama, K., Tanabe, S., Kim, E.Y., Iwata, H. (2018): In vitro and in silico approaches for assessing the activation of Baikal seal estrogen receptors by bisphenols and OH-PCBs, Dioxin2018.
- (3) Kubota, A., Wakayama, Y., Lee, J.S., Nakamura, M., Kawai, Y., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Hirano, M., and Nakata, H. (2018): Evaluating estrogenic and anti-estrogenic potency of bisphenol A analogues in vivo and in silico using zebrafish, Dioxin2018.
- (4) Iwata, H. (2017): Effects on hepatic transcriptome and metabolome in beagle dogs treated with PCBs, The International Symposium on Persistent Toxic Substances (ISPTS2017).
- (5) 野見山 桂 (2017): 野生生物に残留するハロゲン化フェノール類の蓄積特性と毒性影響評価, 第5回バイオシグナル研究会「生命環境と生物シグナル応答 - 基礎から応用まで -」
- (6) 国末達也 (2016): ペット動物の化学物質汚染, 第50回鳥取県獣医学会.
- (7) 岩田久人 (2016): ダイオキシン類汚染による鳥類芳香族炭化水素受容体 (AHR) シグナル伝達系への影響, 第40回鳥類内分泌研究会松山大会.
- (8) 田辺信介 (2016): 有機ハロゲン化合物による地球と生物の汚染, 日本環境化学会創立25周年記念講演会「環境化学の今、そして未来へ - 環境化学からの提言 -」.
- (9) Bak, S. M., Iida, M., Soshilov, A. A., Denison, M. S., Iwata, H. and Kim, E. Y. (2016): Auto-induction mechanism of aryl hydrocarbon receptor 2 (AHR2) gene by AHR1 and AHR2 in the red seabream, 環境ホルモン学会第 19 回研究発表会.
- (10) Hwang, J. H., Park, H. J., Bak, S. M., Hirano, M., Iwata, H., Park, J. Y., Park, Y. S. and Kim, E. Y. (2016): Structural characteristics of avian aryl hydrocarbon receptors to decipher dioxin susceptibility and ecological factors related to their genotypes, 環境ホルモン学会第19回研究発表会.
- (11) Iwata, H., Bak, S. M., Iida, M. and Kim, E. Y. (2016): The aryl hydrocarbon receptor signaling pathway in the red seabream, 6th Joint Forum of Environmental Sciences.
- (12) 岩田久人, 平野将司, 金恩英 (2015): 鳥類の化学物質感受性を規定する分子機序, 第42回日本毒性学会学術年会.
- (13) Kubota, A., Teraoka, H. and Stegeman, J. J. (2014): Studies on environmental toxicology with zebrafish: Toward understanding characteristics and molecular mechanisms of developmental toxicity of chemicals, 7th International Conference on Environmental Health Science.

〔図書〕(計 8 件)

- (1) 田辺信介 (2017): 10.4.2 アジア沿岸域の有機汚染物質濃度, 環境年表, 平成29-30年, 国立天文台編, 丸善出版, 東京, 437-438.

- (2) Kunisue, T. and Tanabe, S. (2016): Contamination issues in Asian developing countries. Dioxin and Related Compounds, The Hand Book of Environmental Chemistry 49, Special Volume in Honor of Otto Hutzinger, Alae, M. (Ed.), Springer, Switzerland, 301-334.
- (3) 田辺信介 (2016): 1.3.1.D人工化学物質による汚染, 第3版水産海洋ハンドブック, 生物研究社, 48-50.

〔その他〕

(1) ホームページ情報・研究成果データベース等

岩田久人 研究室ホームページ日本語版: <http://ecotoxiwata.jp/>, 英語版: <http://ecotoxiwata.jp/en/>

岩田久人 研究室 Facebook: <http://fb.com/101980470429606>

Hisato Iwata, ORCID record: <https://orcid.org/0000-0002-6867-0532>

岩田久人 Research map: <https://researchmap.jp/read0045620>

(2) 報道・アウトリーチ活動情報等

岩田久人 (2016) 日本学術振興会「私の研究者人生と科研費」:
https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/29_essay/no93.html

6. 研究組織

研究分担者

研究分担者氏名: 田辺 信介

ローマ字氏名: (TANABE, Shinsuke)

所属研究機関名: 愛媛大学

部局名: 沿岸環境科学研究センター

職名: 特別荣誉教授

研究者番号(8桁): 60116952

研究分担者氏名: 国末 達也

ローマ字氏名: (KUNISUE, Tatsuya)

所属研究機関名: 愛媛大学

部局名: 沿岸環境科学研究センター

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90380287

研究分担者氏名: 野見山 桂

ローマ字氏名: (NOMIYAMA, Kei)

所属研究機関名: 愛媛大学

部局名: 沿岸環境科学研究センター

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 30512686

研究分担者氏名: 中田 晴彦

ローマ字氏名: (NAKATA, Haruhiko)

所属研究機関名: 熊本大学

部局名: 大学院先端科学研究部(理)

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 60311875

研究分担者氏名: 阿草 哲郎

ローマ字氏名: (AGUSA, Tetsuro)

所属研究機関名: 熊本県立大学

部局名: 環境共生学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 50403853

研究分担者氏名: 久保田 彰

ローマ字氏名: (KUBOTA, Akira)

所属研究機関名: 帯広畜産大学

部局名: 畜産学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 60432811

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、研究者個人に帰属されます。