

# 教育研究業績書

2017年10月20日

所属：薬学科

資格：教授

氏名：西川 淳一

研究分野	研究内容のキーワード
応用薬学	核内受容体、内分泌攪乱物質、薬物代謝、転写調節、ステロイド、レチノイド
学位	最終学歴
薬学博士, 薬学修士, 工学士	大阪大学大学院 薬学研究科 応用薬学専攻 博士課程 修了

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 教育方法の実践例</b>		
<b>2 作成した教科書、教材</b>		
1. 衛生薬学—健康と環境—	2013年03月30日～	薬学モデルコアカリキュラムC11とC12に対応した教科書のうち、7章の「生態系と地球環境」を執筆した。
2. 食品衛生学	2011年04月～	薬学を基盤にした食品衛生に関わる科学と法を解説した教科書のうち、第9章の「食品を汚染する人為的有害物質と健康被害」を執筆した。
3. 有機スズと環境科学	2007年03月	世界的な海洋汚染が問題となっている有機スズに関する教科書の出版に共著者として参画し、「環境化学」の授業に参考書として利用した。
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 資格、免許</b>		
<b>2 特許等</b>		
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
1. Ecotoxicology of antifouling biocides	共	2009年01月	Springer Japan	Nakanishi T, Nishikawa J 環境汚染が問題となっている有機スズ化合物のヒトを含めた生態系に対する影響をまとめた英文の本である。私は、この本のChapter13 "Genetic Impacts of Organotin Compounds" を執筆し、分子レベルからみた有機スズ化合物の作用機序を解説した。
2. 有機スズと環境科学	共	2007年03月	恒星社厚生閣	山田久、大地まどか、大嶋雄治、川合真一郎、黒川優子、河野久美子、柴田清、島崎洋平、鈴木隆、田尾博明、高橋真、田辺信介、中山彩子、張野宏也、堀口敏広、本城凡夫 有機スズ化合物は、船底塗料や魚網の防汚剤として繁用され、海洋環境を汚染してきた。有機スズ化合物による生態影響で最も有名なものは、海産性巻貝類のインボセックスと呼ばれる現象で、雌の巻貝が雄化して生殖能を失う。巻貝類が雄化するメカニズムに関しては長い間不明であったが、著者らは有機スズ化合物が核内受容体の一種、レチノイドX受容体に結合する事を見出し、その作用機構を分子レベルで解明した。
3. 核内受容体リガンド評価系の創薬・食品開発研究への応用	共	2006年07月	バイオインダストリー協会	金山知彦、西川淳一、佐藤隆一郎 核内受容体ファミリーは、ステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミン等の受容体として生物の発生・分化や恒常性の維持に重要な役割を果たしている。それに加え、近年、核内受容体と生活習慣病との関連がクローズアップされており、糖尿病や高脂血症の治療薬のターゲットとして注目されている。著者らは、核内受容体のリガンド検出系を開発し、それをを用いた新規薬剤や機能性食品のスクリーニング

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
				ーニング方法について解説した。
<b>2 学位論文</b>				
<b>3 学術論文</b>				
1. Identification of candidate target Cyp genes for microRNAs whose expression is altered by PCN and TCPOBOP, representative ligands of PXR and CAR.	共	2016年	Biol. Pharm. Bull.	薬物代謝酵素の誘導機構を明らかにする目的で、薬物によって誘導されるmicroRNAを同定し、転写調節への関与を明らかにした。
2. Structural basis for PPAR $\gamma$ transactivation by endocrine-disrupting organotin compounds.	共	2015年	Scientific Reports	有機スズ化合物によるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化機構を明らかにするため、X線構造解析により、リガンドが結合した状態の受容体の立体構造を明にした。
3. Transactivation of the human retinoid X receptor by organotins: use of site-directed mutagenesis to identify critical amino acids residues for organotin-induced transactivation.	共	2015年	Metallomics	有機スズ化合物によるレチノイドX受容体 (RXR) の活性化機構を明らかにする目的で、RXRの変異体を作製し、転写活性化に重要なアミノ酸を明らかにした。
4. Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells.	共	2014年	J. Steroid Biochem. Mol. Biol.	有機スズ化合物によるプロゲステロン産生誘導について、構造活性相関的な解析を行った。
5. A mollusk retinoic acid receptor (RAR) ortholog sheds light on the evolution of ligand binding.	共	2014年	Endocrinology	軟体動物のビタミンA受容体 (RAR) をクローニングし、その性質を解析することにより、RAR遺伝子の分子進化を明らかにした。
6. Role of lipid raft components and actin cytoskeleton in fibronectin-binding, surface expression, and de novo synthesis of integrin subunits in PGE $_2$ - or 8-Br-cAMP-stimulated mastocytoma P-815 cells.	共	2014年	Biochem. Pharmacol.	マスト細胞のPGE $_2$ および8-Br-cAMP刺激によるインテグリンを介したフィブロネクチンへの細胞接着において、ラフト構成成分と細胞骨格アクチンの役割を明らかにした。
7. Different expression patterns of hepatic cytochrome P450s during anaphylactic or lipopolysaccharide-induced inflammation.	共	2014年	Pharmazie	アレルギーや炎症等の病態マウスを作成し、免疫系の活性化が薬物代謝酵素の発現に影響を与えることを明らかにした。
8. Study of long-term water quality of stocked drinking water.	共	2013年	Shokuhin Eiseigaku Zasshi	災害等に備えて備蓄されている飲料水の品質について、衛生学的な安全性について調べた。
9. Effect of 6-O- $\alpha$ -maltosyl- $\beta$ -cyclodextrin and its cholesterol inclusion complex on cellular cholesterol levels and ABCA1 and ABCG1 expression in mouse mastocytoma P-815 cells.	共	2012年	Carbohydr. Res.	マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン及びニコレステロール包接化合物が細胞コレステロールレベルの調節に有効なプローブであることを明らかにした。
10. Effect of lipopolysaccharide on the xenobiotic-induced expression and activity of hepatic cytochrome P450 in mice.	共	2012年	Biol. Pharm. Bull.	LPS処理マウスにおける実験から、炎症性疾患によって肝薬物代謝酵素が変動する可能性を明らかにした。
11. Inositol phosphate kinase Vip1p interacts with histone chaperone Asf1p in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	共	2012年	Mol. Biol. Rep.	ヒストンシャペロンのAsf1pと相互作用するタンパク質としてVip1pを同定し、Vip1pが転写の伸張反応に関与することを明らかにした。
12. Induction of integrin $\beta$ 3 in PGE $_2$ -stimulated adhesion of mastocytoma P-815 cells to the Arg-Gly-Asp-enriched fragment of fibronectin	共	2011年	Biochem. Pharmacol.	mastocytoma P-815細胞のPGE $_2$ 刺激によるフィブロネクチンとの接着反応において、定常状態では発現量の少ない $\alpha$ IIB、 $\alpha$ V、 $\beta$ 3インテグリンサブタイプが関与していることを明らかにした。
13. レチノイドによる巻貝の雄化	単	2010年	Endocrine Disrupter News Letter	有機スズ化合物による海産性巻貝類のインボセックス誘導メカニズムについて、新しいモデルを提案した。
14. Contamination with retinoic acid receptor agonists in two rivers in the kinki region of Japan	共	2010年	Water Research	Inoue D, Nakama K, Sawada K, Watanabe T, Takagi M, Sei K, Yang M, Hirotsuji J, Hu J, Nishikawa J, Nakanishi T, Ike M. 近畿圏の河川中に含まれる環境汚染物質について、レチノイン酸受容体に対するアゴニスト作用を指標に調査し、汚染物質を明らかにした。
15. Site-directed mutagenesis of rat thioltransferase: effects of essential cysteine residues for the protection against oxidative stress	共	2010年	J Biochem Molecular Toxicology	Terada T, Okamoto K, Nishikawa J, Miura T, Nishinaka T, Nishihara T 酸化ストレスに対する防御因子であるチオールトランスフェラーゼについて、活性に重要な役割を果たすアミノ酸を明らかにした。

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
16. Identification of retinoic acid receptor agonists in sewage treatment plants.	共	2009年	Environ. Sci. Technol.	Zhen H, Hu J, Xiao Y, Yang M, Hirotsuji J, Nishikawa J, Nakanishi T, Ike M. ビタミンAは生体にとって必須栄養素であると同時に催奇形成作用を持つ。本論文では、環境水中に存在するビタミンA誘導体を分離し、生態系への影響を考察した。
17. Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds.	共	2009年	Chem. Biol. Interact.	Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I, Nagase H, Nakanishi T. 環境汚染物質の有機スズ化合物は、核内受容体のPPARgammaに結合して転写を活性化する。本論文では、構造活性相関的な観点から受容体と低分子金属化合物の親和性を検討した。
18. Effects of coumesterol on lipid and glucose metabolism as a farnesoid X receptor ligand	共	2008年04月	Biochem. Biophys. Res. Commun.	Takahashi M, Kanayama T, Yashiro T, Kondo H, Murase T, Hase T, Tokimatsu M, Nishikawa J, Sato R 植物成分のクメステロールが核内受容体のFXRに結合し、標的遺伝子の転写量を増加させることを見出した。これらの結果は、クメステロールは脂質や糖の代謝調節を行い、生活習慣病の予防に役立つ可能性を示唆している。
19. Screening and detection of the in vitro agonistic activity of xenobiotics on the retinoic acid receptor	共	2008年	Toxicol. In Vitro.	Kamata R, Shiraishi F, Nishikawa J, Yonemoto J, Shiraishi H 環境汚染が疑われる543種類の化学物質のビタミンA受容体に対する結合性を調べ、アルキルフェノール等に活性があることが分った。
20. 重金属汚染による生物攪乱作用の分子基盤	共	2007年12月	細胞工学	中西剛、西川淳一 重金属による環境汚染についての総説。また、近年筆者らが明らかにした有機スズ化合物の作用メカニズムについても紹介している。
21. Imposex induction is mediated through the Retinoid X Receptor signaling pathway in the neogastropod Nucella lapillus.	共	2007年11月	Aquatic Toxicology	Castro, L.F., Lima, D., Machado, A., Melo, C., Hiromori, Y., Nishikawa, J., Nakanishi, T., Reis-Henrigues, M.A., and Santos, M.M. ヨーロッパにおける雌の巻貝類の生殖異常に、レチノイドX受容体への有機スズ化合物の結合が関与していることを明らかにした。
22. Inhibition of estrogen action by 2-phenylchromone as AhR agonist in MCF-7 cells.	共	2007年10月	Life Science	Jung, J., Ishida, K., Nishikawa, J., and Nishihara, T. 植物成分のフラボンがダイオキシン受容体 (AhR) のアゴニストとして働き、女性ホルモンの作用を阻害する機構を明らかにした。
23. beta-Cryptoxanthin, a novel natural RAR ligand, induces ATP-binding cassette transporters in macrophages.	共	2007年07月	Biochemical Pharmacology	Matsumoto, A., Mizukami, H., Mizuno, S., Umegaki, K., Nishikawa, J., Shudo, K., Kagechika, H., and Inoue, M. レチノイン酸受容体 (RAR) の新規リガンドを植物成分より精製し、その物質がマクロファージのトランスポーター遺伝子を誘導することを明らかにした。
24. Histone acetyltransferase MOZ acts as a co-activator for Nrf2-MafK and induces tumour marker gene expression during hepatocarcinogenesis	共	2007年03月	Biochem. J.	Ohta K, Ohigashi M, Naganawa A, Ikeda H, Sakai M, Nishikawa J, Imagawa M, Osada S, Nishihara T ヒストンをアセチル化する酵素HATは、クロマチン構造を緩めることにより転写を活性化するとされている。また、HAT活性の消失や脱制御が癌の発生に関わるとの報告もある。我々は、HATの一つであるMOZの化学発癌過程における発現を調べた結果、MOZが発癌過程で有意に上昇する事を見出した。また、MOZは発癌マーカーのGST-P遺伝子の発現に重要な役割を果たす転写因子Nrf2-MafKの転写共役因子として機能することも明らかにした。
25. PRTR化学物質の各種核内受容体に対する結合性	共	2007年02月	水環境学会誌	井上大介、松井久恵、清和成、楊敏、胡建英、荒金淳、廣森淳二、西川淳一、池道彦 近年、魚類や両生類などの環境水中に住む生物種の個体数の減少、生殖異常、形態異常の発生が数多く報告されている。これらの原因として、環境中に放出された人工化学物質のホルモン様作用に起因する内分泌系の攪乱が指摘されている。そこで、我々は環境中に放出される可能性が高いPRTR登録化学物質について、各種ホルモン活性を調べ、報告した。
26. Altered gene expression of transcriptional regulatory factors in tumor marker-positive cells during chemically induced hepatocarcinogenesis.	共	2006年12月	Toxicol. Lett.	Osada S, Naganawa A, Misonou M, Tsuchiya S, Tamba S, Okuno Y, Nishikawa J, Satoh K, Imagawa M, Tsujimoto G, Sugimoto Y, Nishihara T GST-Pは、ラット肝化学発癌過程に顕著に発現増加する発癌マーカーとして有名な酵素である。我々は、ラット化学発癌モデル実験で、発癌の初期過程で、GST-Pが発現している細胞のみを単離して、何も処理していない普通の肝細胞と遺伝子発現パターンの違いを調べた。マイクロアレイ解析により網羅的に遺伝子発現を調べたところ、肝癌特異的な遺伝子として、これまで知られていなかった転写因子やエピジ

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
27. Anti-androgenic activity of n-nitrosodibenzylamine, n-nitrosodiphenylamine and n-nitrosodicyclohexylamine	共	2006年10月	J. Health Sci.	エネティック因子を見つけた。 Hari S, Nishikawa J, Horiguchi K, Iida M, Nishihara T 酵母two-hybrid法を用いて、56種類の環境汚染化学物質についてアンドロゲン受容体への影響を調べた。その結果、n-nitrosodibenzylamine、n-nitrosodiphenylamine、n-nitrosodicyclohexylamineの3種のニトロソ化合物についてアンタゴニスト活性を見出した。これらの物質は、環境生物の雄の生殖機能に悪影響を及ぼす可能性がある。
28. AIB1 promotes DNA replication by JNK repression and Akt activation during cellular stresses.	共	2006年09月	J. Biochem.	Horiguchi K, Arai S, Nishihara T, Nishikawa J 核内受容体の転写共役活性化因子として発見されたAIB1は、乳癌患者において大量に発現していることから、細胞増殖への関与が指摘されている。我々は、AIB1欠損細胞を作製して、AIB1の細胞内での機能を調べた。その結果、AIB1欠損細胞は血清除去やUV刺激等のストレスにより顕著なアポトーシス誘導を示し、そのメカニズムとしてJNKの抑制やAKTの活性化が示唆された。
29. Formation of estrogenic products from environmental phthalate esters under light exposure.	共	2006年09月	Chemosphere	Okamoto Y, Hayashi T, Toda C, Ueda K, Hashizume K, Itoh K, Nishikawa J, Nishihara T, Kojima N フタル酸エステルは環境中の内分泌攪乱物質と疑われてきたが、その詳細な作用機構についてはよく分かっていない。我々は、フタル酸エステルの環境中で起こりうる化学的修飾に着目して研究を行った。その結果、フタル酸エステルは光の照射によって、4位の水酸化体を生じ、この物質は強い女性ホルモン様活性を示した。従って、フタル酸エステル類は、環境中で活性化し野生生物の生殖能に影響を与えている可能性が考えられた。
30. Imposex in marine gastropods may be caused by binding of organotins to retinoid X receptor	単	2006年04月	Marine Biology	近年、環境汚染物質が野生生物の内分泌系を攪乱して生殖機能に深刻な影響を与えているとの報告が増加している。核内受容体は、脂溶性低分子ホルモンの受容体として内分泌系の重要な構成因子である。そこで、本研究では、様々な核内受容体への多種類の化学物質の影響を網羅的に解析できるシステムを構築し、環境汚染物質の影響を調べ、内分泌攪乱作用のメカニズムについての新たな知見を得たので、報告した。
31. Organotin compounds enhance 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human chorionic carcinoma Jar cells: potential promotion of 17 $\beta$ -estradiol biosynthesis in human placenta	共	2006年04月	Biochem. Pharmacol.	Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Itoh N, Nishikawa J, Tanaka K. TBT等の有機スズ化合物は典型的な環境汚染物質であり、巻貝類の雌を雄化することから内分泌攪乱物質と考えられてきた。しかし、有機スズ化合物がヒトの生殖能に影響を及ぼすかどうかについては不明であったので、本研究ではヒト由来の胎盤細胞Jarを用いて、17のスズ化合物の影響を調べた。その結果、有機スズ化合物は女性ホルモンであるエストロゲンを合成する酵素活性を上昇させ、ヒトにおいては雌化に作用することが推察された。
32. Trialkyltin compounds bind retinoid X receptor to alter human placental endocrine functions.	共	2005年10月	Molecular Endocrinology	Nakanishi, T., Nishikawa, J., Hiromori, Y., Yokoyama, H., Koyanagi, M., Takasuga, S., Ishizaki, J., Watanabe, M., Isa, S., Utoguchi, N., Itoh, N., Kohno, Y., Nishihara, T. and Tanaka, K. 有機スズ化合物が核内受容体のRXRに結合性を示し、ヒト胎盤の内分泌系を攪乱することを明らかにした。
33. Biodegradation of bisphenol A and disappearance of its estrogenic activity by the green alga <i>Chlorella fusca</i> var. <i>vacuolata</i> .	共	2005年08月	Environ. Toxicol. Chem.	Hirooka, T., Nagase, H., Uchida, K., Hiroshige, Y., Ehara, Y., Nishiakawa, J., Nishihara, T., Miyamoto, K. and Hirata, K. 内分泌攪乱物質のビスフェノールAの藻類を用いて分解し、エストロゲン活性を失わせる方法を開発した。
34. Chromatin assembly factor Asf1p-dependent occupancy of the SAGA histone acetyltransferase complex at the silent mating-type locus HML $\alpha$ .	共	2005年05月	Nucleic Acids Research	Osada, S., Kurita, M., Nishikawa, J. and Nishihara, T. ヒストンアセチル化酵素複合体の酵母の分裂制御における役割を明らかにした。
35. Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\gamma$ /retinoid X receptor (RXR) pathway.	共	2005年05月	Mol. Pharmacol.	Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J 我々は、内分泌攪乱作用が疑われている化合物群の核内受容体への作用を網羅的にスクリーニングした。その結果、有機スズ化合物がPPAR $\gamma$ とRXRに強力なアゴニスト作用を示すことを見出した。PPAR $\gamma$ とRXRはヘテロダイマーを作ってDNAに結合し、脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。実際、有機スズ化合物は前駆脂肪細胞NIH3T3-L1細胞を脂肪細胞に分化させ、有機スズ化合物が環境中に存在する肥満促

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
36. Cloning and characterization of a cDNA encoding the histone acetyltransferase monocytic leukemia zinc finger protein (MOZ) in the rat	共	2005年04月	J. Health Sci.	進物質であることが示唆された。 Ohta K, Osada S, Nishikawa J, Nishihara T 真核生物の転写調節にはコアクチベーターと呼ばれる因子が重要な役割を果たしている。コアクチベーターの中には、ヒストンを修飾してクロマチン構造に影響を与える物も存在する。我々は、ヒストンアセチル化酵素活性を有するMOZと名付けられた因子のラットからのクローニングに成功した。MOZは、JUNやC/EBP等の重要な転写調節因子と相互作用する事から、広範な遺伝子の転写調節に関わっていることが推察できる。
37. Some organotin compounds enhance histone acetyltransferase activity.	共	2005年02月	Toxicol. Lett.	Osada, S., Nishikawa, J., Nakanishi, T., Tanaka, K. and Nishihara, T. 有機スズ化合物がヒストンアセチル化酵素の活性を高める働きがあることを発見した。
38. Involvement of the retinoid X receptor in the development of imposex caused by organotins in gastropod.	共	2004年12月	Environ. Sci. Technol.	Nishikawa, J., Mamiya, S., Kanayama, T., Nishikawa, T., Shiraishi, F. and Horiguchi, T. 船底塗料や魚網に防汚剤に使われていた有機スズ化合物が海洋を汚染して、巻貝類の生殖に大きな影響を与えているが、そのメカニズムを明らかにした。
<b>その他</b>				
<b>1. 学会ゲストスピーカー</b>				
<b>2. 学会発表</b>				
1. $\gamma$ シクロデキストリン誘導体のマスト細胞への取り込みについて	共	2008年03月		岡田安代、井上直美、西川淳一、扇間昌規、市川厚 $\gamma$ シクロデキストリン ( $\gamma$ CD) は薬物のナノキャリアーとして注目されている。本研究では、 $\gamma$ CDの細胞への取り込みと細胞増殖抑制効果について調べた。
2. OVA誘発アレルギーマウスの下垂体におけるストレス関連遺伝子の発現変動	共	2008年03月		片岡裕美、木村仁美、後藤真理、林本珠枝、山下邦彦、桑原佐知、西川淳一、扇間昌規、市川厚 アレルギー誘発マウスを用いて下垂体におけるストレス関連遺伝子の発現変動を調べたところ、NGFbの発現量が有意に上昇することを見出した。
<b>3. 総説</b>				
<b>4. 芸術（建築模型等含む）・スポーツ分野の業績</b>				
<b>5. 報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等</b>				
<b>6. 研究費の取得状況</b>				
1. 基盤研究 (C) 継続		2011年		レチノイドによる海産性巻貝類のインボセックス誘導機構
2. 基盤研究 (C) 継続		2010年		レチノイドによる海産性巻貝類のインボセックス誘導機構
3. 基盤研究 (C) 新規		2009年		レチノイドによる海産性巻貝類のインボセックス誘導機構
<b>学会及び社会における活動等</b>				
年月日	事項			