

で胎生期から授乳期にかけてのカドミウム曝露が胎仔の中樞神経の異常をもたらすことを示したものが散見され、この点においてリスク評価が定まっているとはいえない。最近の WHO によるドキュメント (WHO Food Additive Series 46; Cadmium)によれば、在胎期における比較的低用量のカドミウム曝露で、出生後に行動異常が起こることを示した報告はいくつかあり、カドミウムが神経毒性を有する可能性がある結論されている。

カドミウムの毒性を修飾する因子の中でも、最もよく知られていて、重要な因子としてメタロチオネインが挙げられる。メタロチオネインは、金属結合タンパク質であり、生理的には亜鉛・銅を結合しているが、多くの有害金属と結合するほか、重金属をはじめとする有害化学物質、ストレスなどの因子によって誘導されることが知られている。カドミウム・水銀とも非常に親和性が高く、予めメタロチオネインを誘導しておいた動物にこれらの金属を投与すると、その毒性が著しく軽減されることから、両者を結合して、生体にとって危険な遊離型をなくすことにより、解毒剤として働くものと考えられている。近年、吉田ら [Yoshida et al., 2001] は、ヒト集団の中に、メタロチオネインが誘導されにくいサブグループがあることを見出しており、重金属などに対する感受性の個体差の少なくとも一部がこうしたメタロチオネインの誘導能の差として説明される可能性が考えられる。胎仔・新生仔期におけるカドミウム曝露のリスクが明確でない現在、この時期の曝露においてメタロチオネインが果たす役割についても当然明確にされていない。上述した WHO のドキュメントでも、胎生期カドミウム曝露が胎仔に影響を及ぼす可能性を認めた一方で、メタロチオネイン（特に胎盤のメタロチオネイン）による防御の可能性も指摘されている。

そこで、本研究においては、胎生期および授乳期におけるカドミウム経口曝露を行ない、カドミウムの体内動態を特に胎仔移行に着目して明らかにするとともに、メタロチオネインが体内動態に及ぼす影響をメタロチオネイン-I/II 欠損マウスを用いて検討した。

【メタロチオネイン-I/II 欠損マウス】

遺伝子ターゲティング法によりメタロチオネインの I 型と II 型の発現を抑えたメタロチオ

ネイン-I/II 欠損マウスは、Dr. A. Choo (オーストラリア王立小児病院マードック研究所) によって 1993 年に作製され、供与を受けた。このメタロチオネイン-I/II 欠損マウスは、129/Sv 系と C57BL/6 系の 2 系統を含んでいるが、現在では C57BL/6J マウスで 6 回戻し交配したマウスを用いている。メタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよびその野生型マウスは、当実験動物舎遺伝子改変マウス専用飼育室で繁殖・維持している。飼育室内は、室温が $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度が $55 \pm 10\%$ に保たれ、20 時から 8 時までを暗時とする 12 時間ごとの明暗周期に設定されている。餌および水は自由摂取させている。

【実験準備】

メタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよび野生型マウスの繁殖・維持

同一週齢の雌雄のメタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよび野生型マウスを多数供給するための繁殖を開始し、定期的に 50~80 匹程度の同一週齢の雌雄マウスを供給できる体制を整えた。

【実験】

(1) 胎生期および授乳期カドミウム (50 ppm) 経口曝露後のカドミウムの体内動態に及ぼすメタロチオネインの影響

[方法]

メタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよび野生型マウスをそれぞれ雌雄番いで 1 日交配し、翌日 (妊娠 1 日目) から 50 ppm のカドミウムを含む飲料水を自由に与えた。妊娠 19 日目に、妊娠マウスと非妊娠マウスをエーテル麻酔下で心採血し、脳、肝臓および腎臓をそれぞれ摘出し、妊娠マウスについては胎盤並びに胎仔をそれぞれ摘出した。さらに、胎仔から脳、肝臓および腎臓を摘出した。

残りの妊娠マウスと非妊娠マウスは、引き続き 50 ppm のカドミウムを含む飲料水を出産後 21 日目 (授乳期間) まで自由飲水させた。出産後 21 日目に母マウスおよび非妊娠マウスをエーテル麻酔下で心採血し、脳、肝臓および腎臓をそれぞれ摘出した。さらに、新生仔をエーテル麻酔死した後に脳、肝臓および腎臓を摘出した。摘出した臓器は、 -80°C で保存した。

各臓器中カドミウム濃度は、硝酸で湿式灰化後 ICP-MS を用いて測定した。なお、胎仔の脳、肝臓および腎臓は、1 腹分をまとめて1 検体としてカドミウムを測定した。

[結果]

メタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよび野生型マウスともに飲水量に有意な違いは認められなかった。胎生期に 50 ppm のカドミウムを曝露したメタロチオネイン-I/II 欠損マウスの母体の腎臓中カドミウム濃度は、野生型マウスに比べて有意に低値を示したが、母体の肝臓および脳中カドミウム濃度は両系統のマウス間で有意な差は認められなかった (Table 1)。一方、胎盤および胎仔の肝臓並びに脳中カドミウム濃度は、メタロチオネイン-I/II 欠損マウスの方が野生型マウスに比べて有意に高値を示した (Table 1)。なお、胎仔腎臓中カドミウム濃度は、両マウス共に検出限界以下であった。

また、野生型マウスにおいて、妊娠マウスの母体肝臓中カドミウム濃度は、非妊娠マウスに比べて有意に増加したが、腎臓および脳中カドミウム濃度には妊娠による影響は認められなかった (Table 1)。一方、メタロチオネイン-I/II 欠損マウスの肝臓、腎臓および脳中カドミウム濃度は、いずれも妊娠マウスと非妊娠マウスとの間に有意な差は認められなかった (Table 1)。

胎生期および授乳期に 50 ppm のカドミウムを曝露した母マウス並びに新生仔の臓器摘出まで実験が終了し、現在、各臓器中カドミウム濃度を ICP-MS を用いて解析中である。なお、出生後 21 日目の新生仔の体重は、50 ppm のカドミウムの曝露によって野生型マウスおよびメタロチオネイン-I/II 欠損マウスともに、コントロールに比べて有意に低値を示したが、両系統のマウス間には有意な差は認められなかった (Table 2)。

(2) 低用量カドミウム (10 ppm) 胎生期および授乳期曝露によるカドミウムの体内動態並びに子マウスの行動機能に及ぼすメタロチオネインの影響

[方法]

メタロチオネイン-I/II 欠損マウスおよび野生型マウスをそれぞれ雌雄番いで1 日交配し、翌

日（妊娠1日目）から出産後21日目（授乳期間）まで10 ppmのカドミウムを含む飲料水を自由に与えた。また、コントロール群として、メタロチオネイン-I/II欠損マウスおよび野生型マウスをそれぞれ雌雄番いで1日交配し、翌日（妊娠1日目）から出産後21日目（授乳期間）まで蒸留水を自由に与えた。

出産後21日目に、一部の母マウスおよび非妊娠マウスをエーテル麻酔下で心採血し、脳、肝臓および腎臓をそれぞれ摘出した。さらに、新生仔をエーテル麻酔死した後に脳、肝臓および腎臓を摘出した。摘出した臓器は、 -80°C で保存した。

残りのマウスは、出産後21日目にカドミウムを含む飲料水から蒸留水に換えて、飼育を継続している。

[結果]

胎生期および授乳期に10 ppmのカドミウムを曝露した一部の母マウス並びに新生仔の臓器摘出まで実験が終了し、現在、各臓器中カドミウム濃度をICP-MSを用いて解析中である。残りのマウスは、成熟期および老齢期に子マウスの行動機能を検討するために、出産後21日目にカドミウムを含む飲料水から蒸留水に換えて、飼育を継続している。なお、最終飼育期間は、1年6ヶ月間を予定している。

出生後21日目の新生仔の体重は、10 ppmのカドミウムの曝露によって野生型マウスおよびメタロチオネイン-I/II欠損マウスともに、コントロールに比べて有意に低値を示し、両系統のマウス間で比較すると、メタロチオネイン-I/II欠損マウスの方が野生型マウスより有意に体重の減少が認められた (Table 2)。

[考察]

以上のように、胎生期のカドミウム曝露により、微量ながら胎仔へのカドミウム移行が起こることが示された。胎仔組織について見ると、脳のカドミウム濃度は、肝・腎などのそれより低く、脳-血液関門の未発達な胎仔においても脳への移行が何らかの形で抑制されていることがうかがわれた。

50 ppm のカドミウムの胎生期曝露による脳でのカドミウムの蓄積について、母マウスと胎仔とを比較すると（脳-血液関門と胎盤-血液関門のカドミウムの通過について）、野生型マウスおよびメタロチオネイン-I/II 欠損マウスともに母マウスの方が胎仔より多く蓄積していた。（カドミウムは胎仔へ移行しにくいので当然かもしれない）

しかしながら、脳中カドミウム濃度を肝臓中カドミウム濃度との比で比較すると（肝臓中カドミウム濃度との比で比べることに意味がないかもしれませんが）、胎仔の方が母マウスに比べて脳へのカドミウムの蓄積する割合が多いことが示された。従って、胎仔の方が母マウスより、体内に取込まれたカドミウムが脳へ蓄積する割合が高いことを示唆している。（胎仔期は脳-血液関門が完全ではないので、当然かもしれない。メタロチオネイン-I/II 欠損マウスでは、胎仔の脳（脳の発達期）にカドミウムが多く蓄積することから、脳神経行動に悪影響を及ぼすかもしれない。

一方で、ラットを用いた実験では、新生仔脳でのカドミウムが 4ng/g 以下という低い濃度で、脳内神経伝達物質であるセロトニンが脳皮質、線条体、海馬において減少したことが報告されている [Andersson et al., 1997]。こうした低濃度のカドミウムが胎仔脳に及ぼす影響が、結果的にどのような機能の変化をきたすのかは不明であるが、カドミウムによって亜鉛・銅などの必須微量元素の動態が変化することも予想され、これらの金属が発達に重要な役割を果たすことを考えると、こうした側面からの検討も重要であると思われる。前述した WHO のドキュメントは、ATSDR を引用して、妊娠 7-15 日に 0.6mg/kg のカドミウムを経口的に投与されたラットから生まれた仔において、活動性低下や学習機能の低下などが認められたとしている。

メタロチオネイン欠損マウスでは、母体においては腎のカドミウム濃度が低下することが観察された。一方で、胎盤および胎仔組織（肝・脳）では欠損マウスにおいて蓄積が著しく増加していた。このように移行したカドミウムがどのような化学形態をとっているのか（何と各組織中で結合しているのか）など、解明すべき問題は多いが、少なくとも母体腎にカドミウムをとどめておくことができずに、胎仔側への移行が増加したと考えられる。すなわち、母体が胎仔にとってのバリアーとなる上でメタロチオネインが重要な役割をになっていたものと推察された。これより、メタロチオネイン欠損マウスが、胎仔カドミウム毒性のモデル動物として有用である可能

性が示唆されよう。欠損マウスの仔世代における体重増加の抑制が、こうしたカドミウム蓄積そのものによるものかどうかは現時点では不明であるが、対照群（カドミウム非投与群）ではこのような体重差が認められなかったことから、欠損にカドミウム曝露が重なった場合に発達に何らかの影響が認められる可能性を示唆しており、来年度以降の検討において、重要なポイントとなるであろう。

なお、10ppm カドミウムに曝露した群の F1 世代は授乳期までの曝露を終了し、現在飼育持続中である。

[結論]

以上の結果より、50 ppm のカドミウムを胎生期曝露したメタロチオネイン-I/II 欠損マウスでは、母体腎臓中カドミウムの蓄積が低下すること、そして胎盤および胎仔の肝臓並びに脳中カドミウムの蓄積が増加することが明らかとなった。従って、メタロチオネインは、胎仔におけるカドミウムの蓄積低下に深く関与することが示唆された。

[研究発表]

佐藤雅彦，本田晶子，長谷川達也，瀬子義幸，遠山千春，永瀬久光 カドミウム妊娠期曝露におけるカドミウムの体内動態に及ぼすメタロチオネインの関与 第73回日本衛生学会総会，大分

図1. 母体肝中のカドミウム濃度

wt=野生型, MTKO=メタロチオネインI/II欠損
preg=妊娠, non-preg=非妊娠

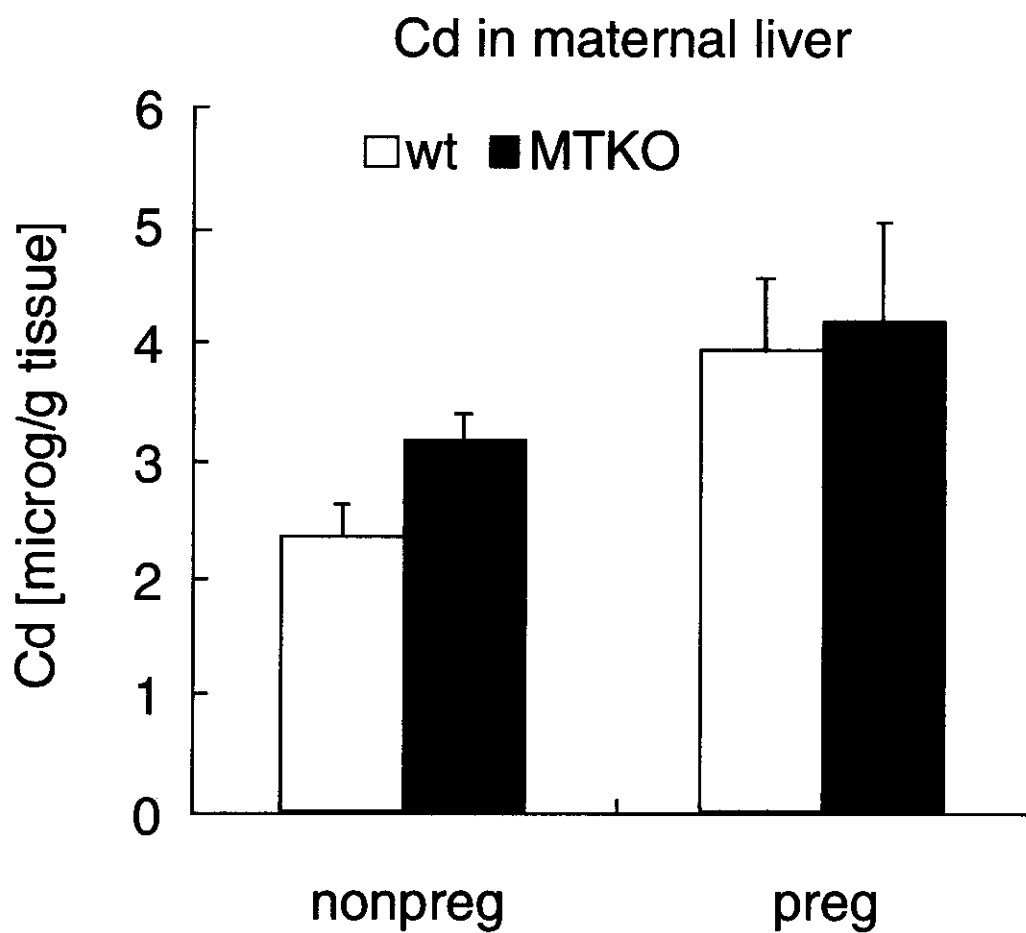


図2. 母体腎のカドミウム濃度

wt=野生型, MTKO=メタロチオネインI/II欠損
preg=妊娠, non-preg=非妊娠

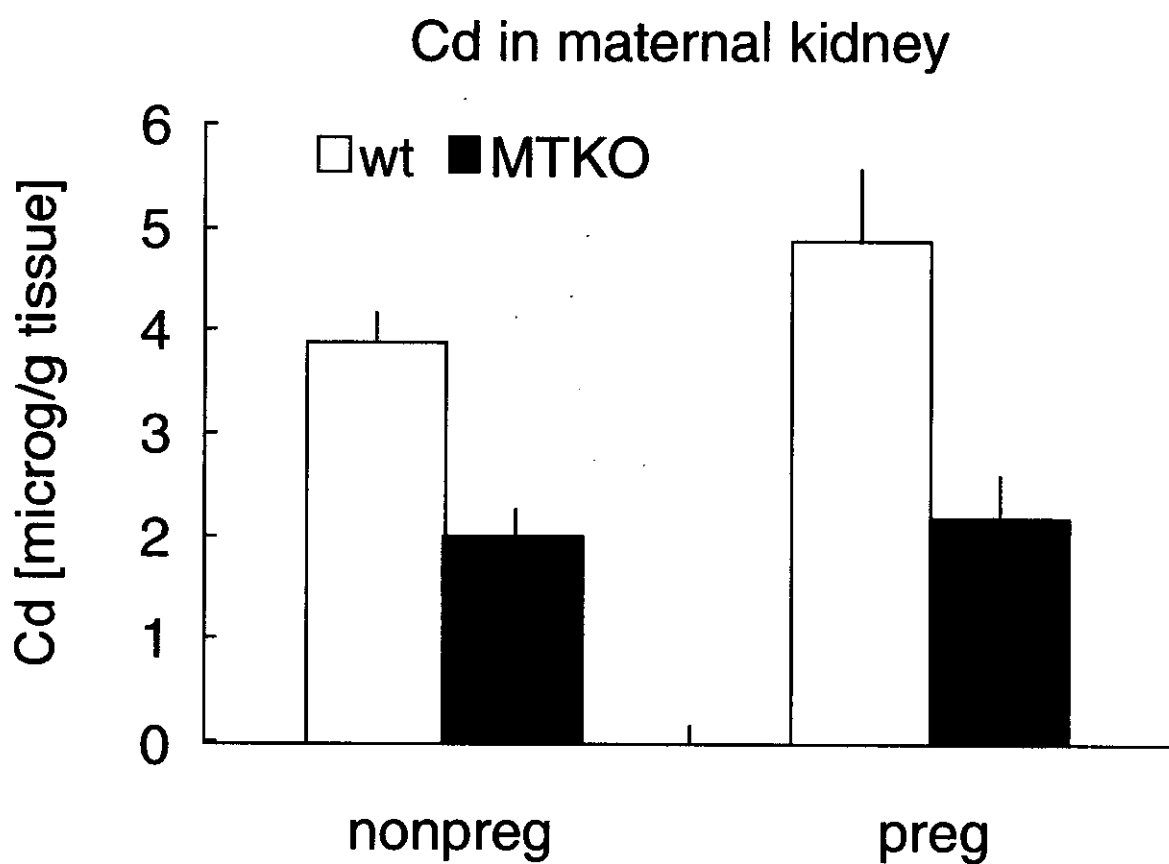
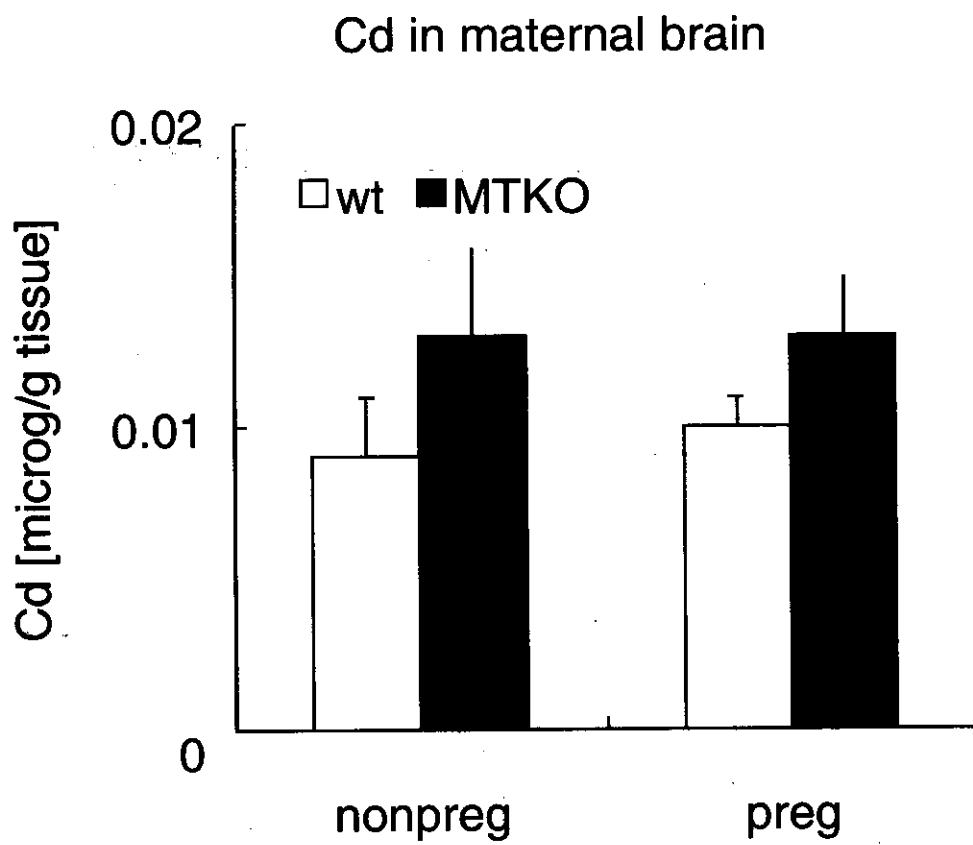


図3. 母体脳のカドミウム濃度

wt=野生型, MTKO=メタロチオネインI/II欠損
preg=妊娠, non-preg=非妊娠



Cd in placenta

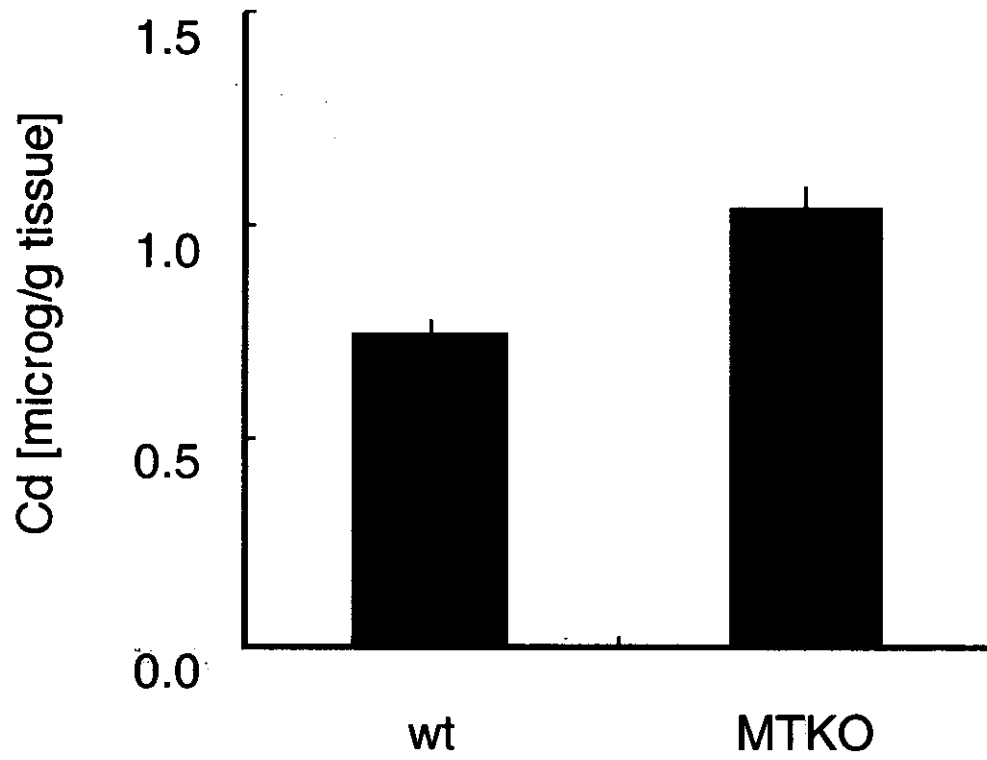


図4. 胎盤のカドミウム濃度

wt=野生型, MTKO=メタロチオネインI/II欠損

図5. 胎仔肝・脳のカドミウム濃度

wt=野生型, MTKO=メタロチオネインI/II欠損
いずれの組織において, MTKOの方が有意に高い.

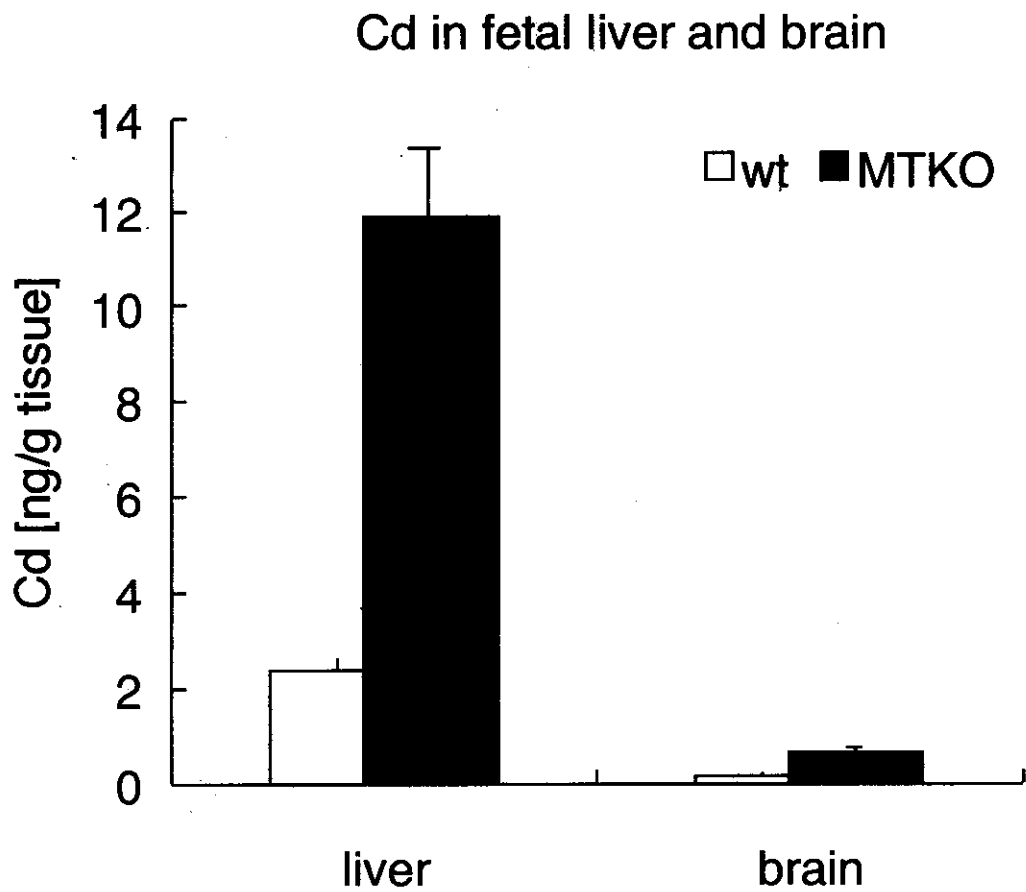
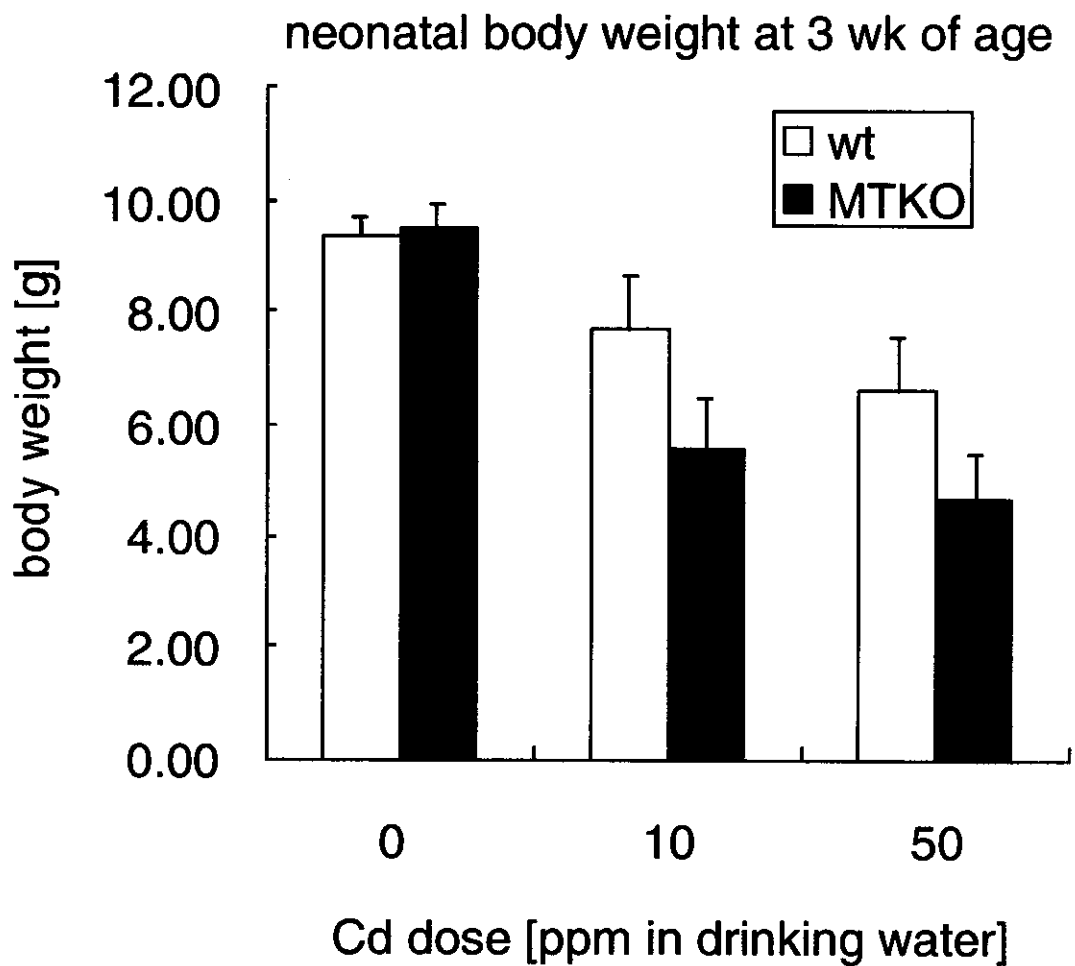


図6. カドミウム曝露が出生後の体重におよぼす影響

体重は 10ppm でも抑制され、抑制の程度は MTKO において顕著に現れる。



厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告

低濃度長期水銀曝露マウス脳の分子病理学的変化に関する研究

分担研究者 島田章則 鳥取大学農学部獣医病理学教授

研究要旨：5ヶ月間曝露の動物（F1世代）の脳を用い、大脳・小脳・脳幹にまたがる6レベル（等間隔の前額断切片）で標本を作製・観察した。曝露群では、水銀の微粒子が脳の広範な部位において大型のニューロンの細胞質に見いだされ、特に脳幹に蓄積する傾向を認めた。これは、水銀蒸気曝露が低濃度で長期にわたる条件において水銀が脳に侵入する経路が、従来から考えられているような血行性ではなく、神経繊維連絡に沿った移行であることを示唆するとも考えられ、今後詳細が検討が必要であると思われた。HE染色、銀染色、ルクソールファーストブルー染色による一般的な病理検索では脳に病変は認められず、グリア繊維性酸性タンパク質（GFAP）によるグリア活性化、TUNELによるアポトーシスなども顕著ではなく、あるいはMT（-I, II）誘導を示唆する所見は得られなかった。今回得られている行動学的変化（吉田稔氏）は、顕著な神経学的病変を伴わずに起こっていることが判明した。

A. 研究目的

本分担研究では、胎生期メチル水銀およびカドミウム曝露によって起こる脳の神経化学的变化を、分子病理学的立場から検討することであり、特に来年度以降立ち上がるDNAアレイによる遺伝子発現への影響の検討結果を踏まえて、遺伝子・タンパク質の発現について、より空間的、解剖学的に詳細な検討をすることが主眼となる。本年度は、微量で長期にわたる水銀蒸気曝露（吉田稔氏による）脳における基礎的検討をおこなった。すなわち、5ヶ月間曝露の動物（F1世代）の脳を用い、大脳・小脳・脳幹にまたがる6レベル（等間隔の前額断切片）で標本を作製、水銀の蓄積を細胞レベルで検討するとともに、水銀蓄積と関連する可能性のある変化として、メタロチオネイン（MT）の誘導、グリア酸性繊維性タンパク質（GFAP）によるグリオシスの評価、TUNEL法を用いたアポトーシスの評価、および通常のルクソールブルー染色による観察もあわせておこなった。微量、長期の水銀蒸気曝露に関して、病理的検討は極めて少ない。

B.材料および方法

動物：マウス (C57/BL6 メタロチオネイン I, II 欠損マウス (MT KO) および野生型 wild type)、
メス、8 週齢

曝露群: MT KO: 3 匹

MT wild: 3 匹

対照群: MT KO: 2 匹

MT wild: 2 匹

曝露濃度：0.031-0.119 mg/m³ (吉田氏の報告参照)

曝露時間：1 日 8 時間、連日曝露

曝露期間：5 ヶ月間

検索方法：安楽殺後、脳を摘出し 10% 中性緩衝ホルマリンにて 3 日間固定した。固定後、嗅
脳、前頭葉、間脳、橋、小脳および延髄レベルで横断し、パラフィン包埋ブロックを
作製した。これらの 6 つのレベルで薄切後、HE 染色、Autometallography 法、TUNEL
法、抗 GFAP 抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った。

Autometallography 法：組織中では水銀の大部分が硫化水銀の形で存在している。

Autometallography 法は、微量の硫化水銀分子の表面に付着した銀イオン (Ag²⁺) はハイ
ドロキノン (還元剤) によって単体の銀 (Ag⁰) に還元されるため、切片上の水銀が銀の黒
色顆粒として可視化される (Danscher and Mller-madsen, 1985)。

方法：

1. 薄切切片 (3 μm) を脱パラフィン処理し、水道水および蒸留水で洗浄した。
2. 硫化銀またはセレン化銀による非特異的反応を防ぐため、前処理として 1% シア
ン化カリウム溶液に 2 時間入れた。
3. 蒸留水で洗浄した。

4. 現像液に入れ、遮光して 26℃、40-60 分間反応させた。
5. 水道水で 30 分間、蒸留水で 10 分間洗浄した。
6. 切片上の未反応銀を除去するため、5%チオ硫酸ナトリウム溶液に 30 分間入れた。
7. 蒸留水で洗浄した。
8. ヘマトキシリンで核染色をした。
9. 水道水で色出しを行った。
10. アルコールで脱水、キシレンで透徹後封入した。

抗 GFAP 抗体を用いた免疫組織化学的検索

方法：

1. 薄切切片（組織 3 μ m）を脱パラフィン処理し、水道水および蒸留水で洗浄した。
2. 内因性ペルオキシダーゼ阻害のため、3% 過酸化水素水に室温で 15 分間浸漬した。
3. 蒸留水で洗浄後、0.01M PBS で 5 分間ずつ 3 回洗浄した。
4. 非特異的結合を防ぐため、10% Normal Goat serum を切片上にマウントし、室温で 15 分反応させた。
5. 抗 GFAP ウサギ抗体（ $\times 3,000$ 、DAKO 社、USA）を 0.01M PBS で希釈し、切片上にマウントして、4℃ 冷蔵庫内で一晩反応させた。
6. 0.01MPBS で 5 分間ずつ洗浄した。
7. 二次抗体を 0.01MPBS で希釈し、切片上にマウントして、室温で 30 分間反応させた。
8. 0.01M PBS で 5 分間ずつ洗浄した。
9. 0.01M PBS で 400 倍に希釈したペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン溶液を切片上にマウントし、室温で 30 分間反応させた。
10. 0.01M PBS で 5 分間ずつ洗浄した。
11. 0.05M Tris-HCl に浸した後、0.03% 過酸化水素水含 0.2% DAB 溶液（0.05M Tris-HCl, pH 7.6）に浸し発色させた。

12. 水洗後ヘマトキシレンで核染色した。

13. 水洗後、脱水、透徹、封入後鏡検した。

C. 研究結果

Autometallography 法：MT KO および MT wild 両マウスにおいて、水銀顆粒の沈着の程度および部位には差は認められなかった。水銀顆粒は視床核、橋核、小脳核および延髄を中心に認められた。水銀顆粒の認められた程度および部位を模式図で示した(図 1, 5, 6)。

水銀顆粒の認められた程度および部位

多数の水銀顆粒の沈着：

視床核 (図)、橋核、小脳核および延髄の大型神経細胞の細胞質

軽度から中等度の水銀顆粒の沈着：

視床核、橋核、小脳核および延髄の大型神経細胞周囲の神経線維、

海馬分子層、大脳皮質錐体細胞

極軽度の水銀顆粒の沈着：嗅核

水銀顆粒の沈着が殆ど認められない細胞：血管内皮細胞、グリア細胞

抗 GFAP 抗体を用いた免疫組織化学的検索：MT KO および MT wild 両マウスにおいて、GFAP 陽性アストロサイトの増数を示唆する所見は認められなかった(図 2)。

HE 染色：MT KO および MT wild 両マウスにおいて、著変は認められなかった(図 3)。

TUNEL 法：MT KO および MT wild 両マウスにおいて、アポトーシスを示唆する所見は認められなかった(図 4)。

この他、銀染色、ルクソールファーストブルー染色による一般的な病理検索では脳に病変は認められず、MT (-I, II) 誘導を示唆する所見は得られなかった。

D. 考察

水銀蒸気の曝露では、単体の水銀は肺から血中に容易に達し、血中で速やかに酸化されると考えられている。水銀蒸気の標的は脳と腎であるが、水銀がどのような経路により脳に移行するのか詳細なメカニズムは明らかにされていない。しかしながら、血行性に循環し、脳血液関門を通過して脳に至るといった経路が一般的であると考えられている。本研究で観察したマウス脳の血管内皮細胞およびグリア細胞に、水銀顆粒の沈着が殆ど認められなかったことは、血行性以外に脳に水銀が侵入する経路が存在する可能性が示唆された。

水銀蒸気への曝露は経気道的であるから、鼻腔から嗅神経を介して移行するという経路も考えられる。しかし、本研究においては嗅核を含む嗅球への水銀顆粒の沈着は極少数であったことからその可能性も低いと推察される。

この点から注目されるのが、視床核、橋核、小脳核および延髄の大型神経細胞の細胞質に多数の水銀顆粒が認められた点である。それに対し、小型神経細胞への沈着は軽度であった。一般に長い軸索を伸ばす神経細胞の細胞体が大型であり、小型の神経細胞は近傍の神経細胞にのみ投射するケースが多いので、これらの所見は遠距離の神経連絡を持つ細胞に水銀がより多く蓄積していることを示している。つまり、神経核間の神経線維を介して水銀が移行した可能性が示唆された。

本研究において、水銀の脳への移行経路として従来推察されていた血行性または鼻腔を介する経路については否定的な結果を得た。視床核、橋核、小脳核および延髄の大型神経細胞の細胞質に多数の水銀顆粒の沈着が認められた。前述の考察を踏まえ、これらの部位に至る経路を考察すると、蒸気水銀は肺の神経叢に沈着後、迷走神経を経由して脊髄内を求心性に延髄の神経核に移行し、さらに上行して視床に至るといった経路が考えられる。

小脳核の大型神経細胞の細胞質に多数の水銀顆粒の沈着が認められた。これらの細胞はプルキンエ細胞から遠心性の入力を受けている。しかし、プルキンエ細胞には殆ど水銀顆粒の沈着は認

められなかった。よって、本研究では小脳核への水銀顆粒の移行は、プルキンエ細胞を介さない経路、すなわち視床下部からの遠心性に投射する線維を介して小脳核に水銀が移行した可能性が示唆された。

水銀蒸気の曝露の場合に、脳内への移行が神経連絡を通じて起こる可能性は、本研究での課題のひとつであるメチル水銀との複合曝露の影響（水銀蒸気への曝露による、メチル水銀リスクの一見かけ上の一増大の可能性）を考える上で重要である。侵入の経路が脳内分布を決めるとすれば、メチル水銀の侵入によって決まる脳内分布との重なりによって、複合曝露において感受性の高まる部位あるいは細胞が推測されるからである。その意味で、神経連絡を介した脳への侵入の可能性については、今後、長期微量曝露におけるメチル水銀の脳内分布の知見と照合しつつ、また、神経線維に沿った移行がおこるとした場合に、どのようなメカニズムで繊維内を移動し、どのようにシナプスを超えるのかなど、さらに検討を重ねる必要がある。

HEなどのconventionalな染色では病理的な変化は認められず、GFAPでグリア増生の証拠も選らなかったことは、TUNELにおいてアポトーシスを認めなかった点をあわせ、本研究で用いた水銀蒸気のdoseでは著しい組織学的障害、細胞障害がないことを示している。このことは、行動学的に見出された変化（吉田稔氏による）については、神経細胞死など以外のメカニズムを考える必要があることを示唆している。

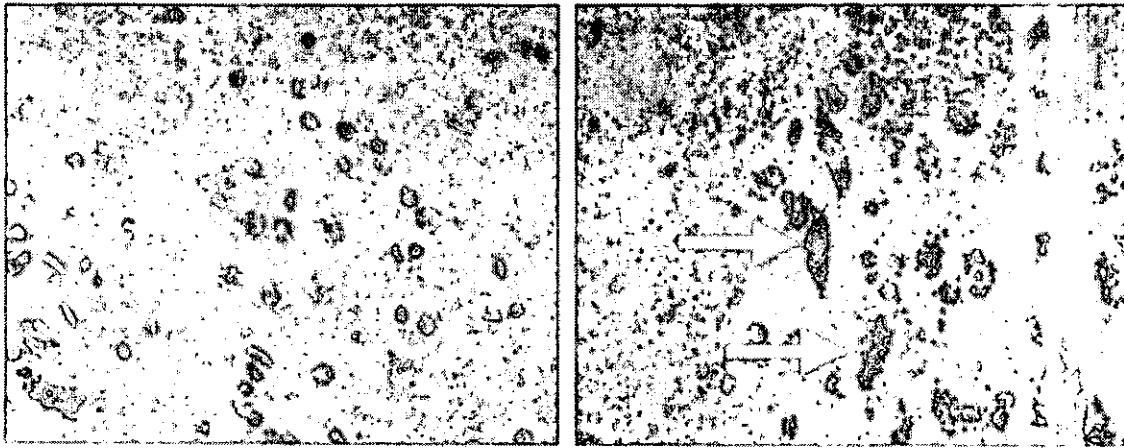
E. 結論

マウスを低濃度かつ長期に水銀蒸気に曝露し、脳への水銀蓄積ならびに分子病理的变化について検討した。その結果、水銀は主として大型の神経細胞に蓄積が見られるなど、分布の特徴より、曝露後、血行を介さず、神経線維に沿って移行し、蓄積に至った可能性が示唆された。HE、GFAP、TUNELなどの免疫組織染色では異常を認めず、この曝露条件で観察された行動学的影響は、著しい細胞障害やアポトーシスなどに由来するという証拠は得られなかった。

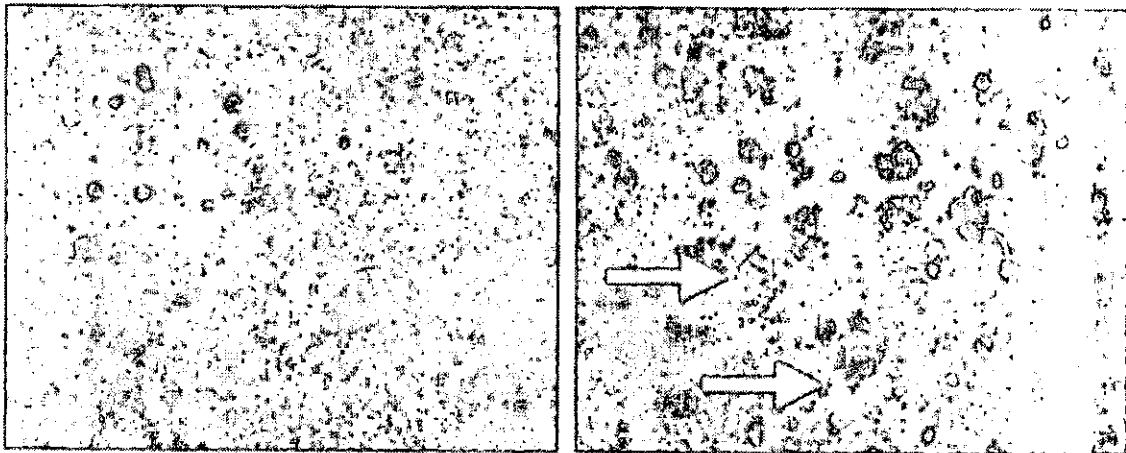
G. 論文発表

なし

図1. 脳への水銀沈着

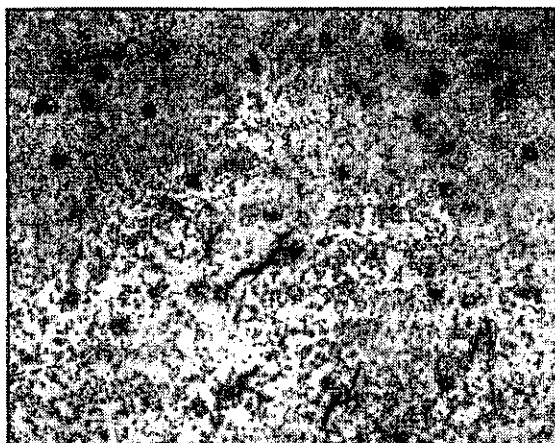


MT wild、対照群、Autometallography 法 MT wild、曝露群、Autometallography 法

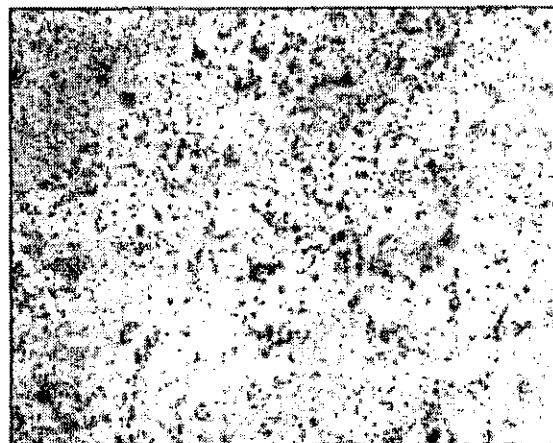


MT KO、対照群、Autometallography 法 MT KO、曝露群、Autometallography 法

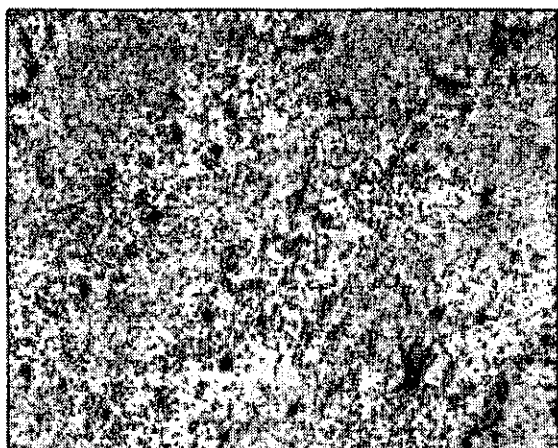
図 2. GFAP 染色の結果



MT wild、対照群、GFAP 免疫染色



MT wild、曝露群、GFAP 免疫染色



MT KO、対照群、GFAP 免疫染色



MT KO、曝露群、GFAP 免疫染色