

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

発生・発達期のモノアミン系神経シグナルかく乱による遅発性中枢毒性発現の解明

研究分担者 山田 一之
独立行政法人理化学研究所・専門職研究員

【研究要旨】

モノアミン系神経シグナル伝達はヒト及び動物の高次脳機能に重要な役割を果たしており、このシステムの障害は情動性や認知機能に重大な影響を及ぼす。そこで、本研究では、発達期のセロトニン系神経伝達の一時的なかく乱が、成長後に及ぼす情動的・認知的影響についてマウスを用いて検討した。その結果、発達期のセロトニン系神経伝達の一時的なかく乱によって、成長後の不安反応性に異常が生じる可能性が示された。

A. 研究目的

モノアミン系神経シグナル伝達は、ヒトの情動性の制御や認知機能に大きな役割を果たしている。例えば、モノアミン系神経シグナル伝達の変調は、古くから統合失調症や鬱病など精神疾患の発症因の一つとみなされてきた。精神疾患をもたらす神経シグナル伝達系の変調が何時いかなるメカニズムで生じるのかは未解決の問題であるが、遺伝学的あるいは環境因子の影響による変異の蓄積によって、疾患という表現型を呈するものと考えられる。また、発生・発達期におけるストレス負荷が成長後のストレス耐性や情動性、さらに認知機能にも影響を与えることが知られている。これらは主として視床下部-脳下垂体-副腎系(HPA axis)の反応によるものであるが、この系の調節にもモノ

アミン系神経シグナル伝達、特にセロトニンシステムが重要な役割を果たしていると考えられている。これらの点から、外的要因による脳内モノアミン系神経シグナル伝達のかく乱が個体の情動機能および認知機能に重大な影響を及ぼすことが推察され、妥当性の高いモデル実験系を用いた組織的な研究が必要であると言える。特に、神経シグナル伝達のかく乱に脆弱な発生・発達期における影響は、青少年の問題行動など重要な社会問題とも関連するため、解明が急務と考えられる。

そこで、本研究では発達期のセロトニン系神経伝達の一時的なかく乱が、成長後に及ぼす情動的・認知的影響についてマウスを用いて検討した。

B. 研究方法

乳児期(生後 14 日)のマウス(C57BL/6J 系統)に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRIs: パロキセチン (70mg/kg), フルボキサミン(250mg/kg))を単回経口投与し、成長後(生後 11 週齢から)の情動機能および認知機能について、包括的行動テストバッテリーを用いて行動学的に解析する。包括的行動テストバッテリーは2段階に分かれており、初期解析バッテリーはマウスの基本的な行動特性を測定するための7項目の課題からなる(ホームケージ活動性測定、オープンフィールドテスト、高架式十字迷路テスト、明暗往来テスト、聴覚性驚愕反応テスト、バーンズ迷路テスト、古典的恐怖条件付けテスト)。初期解析において情動および認知機能の変異が推察された場合には、情動機能あるいは認知機能に特殊化されたテストバッテリーを用いて更なる解析を行う。情動機能テストバッテリーは、主として不安反応性の変化を詳細に検討するための5課題からなる(高架式0<ゼロ>迷路試験、ステアケーステスト、防御的覆い隠し行動テスト、社会行動テスト、ホールボードテスト)。鬱傾向テストバッテリーでは、強制水泳テスト・尾懸垂テストおよびショ糖選好テストなど、ヒトにおける鬱状態のモデルと考えられている行動を評価する。さらに、認知機能テストバッテリーでは、学習・記憶に関する諸課題を用いて、認知機能を多面的に検討する(Y 迷路試験、受動的回避試験、水迷路試験、条件性味覚嫌悪試験)。

(倫理面への配慮)

本研究で行われた全ての動物実験は、独立行政法人理化学研究所の動物実験倫理規定を遵守し、当施設の動物実験管理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1) パロキセチン投与実験

初段階の行動解析では、オープンフィールドテストにおいて中央領域への進出率が統制群と比較して有意に低かった。この結果は、パロキセチン投与マウスにおいて、不安反応性が亢進している可能性を示唆している。そこで、第2段階の行動テストバッテリーとして、不安・鬱スクリーニングを行った。その結果、パロキセチン投与マウスの高架式0<零>迷路テストにおける移動量が有意に低下していること、ホールボードテストにおけるパロキセチン投与マウスの移動量が有意に低下し、またヘッドディッピング潜時が有意に伸張していることが示された(表1)。

2) フルボキサミン投与実験

初段階の行動解析では、明暗箱テストにおける移動距離が有意に短かった。この結果は、フルボキサミン投与マウスにおいて情動性が変化している可能性を示唆している。そこで、第2段階の行動テストバッテリーとして、不安・鬱スクリーニングを行った。その結果、高架式0<零>迷路テストにおける移動距離が有意に亢進した一方、開放通路への侵入時間が短縮する傾向が認められた($p<0.06$)。またステア

ケーステストにおいては、移動潜時間が大幅に短縮し、ステップ数および立ち上がり反応が有意に増加していた。更に、社会行動テストにおいては、他個体に接触している時間に増加傾向が見られ、シュークロステストにおいては、シュークロスの選択率が有意に低下していた(表1)。

D. 考察

本研究の結果は、発達期のセロトニントランスポーター(SERT)の活動の異常が、部分的ではあるが成長後の個体の情動性に影響を及ぼすことを示している。また、パロキセチン投与マウスでは不安反応性の亢進が認められたのに対して、フルボキサミン投与マウスでは不安反応性の亢進が認められるものの、これと相反する結果も得られており、不安反応性の変化については一貫していない。また、社会行動テストでは親和欲求の亢進が見られ、シュークロステストでは鬱傾向の亢進が認められるなど、情動性全般に影響を及ぼしていることが推察される。このように、同じカテゴリのセロトニン再取り込み阻害剤でも、その効果が異なる可能性が示唆された。これは、SSRIsの作用機序の解明にも示唆を与える結果である。

E. 結論

本研究において、SSRIsの単回経口投与による、発達期のセロトニン系神経シグナル伝達の一時的なかく乱が、成長後の個体に不安反応性・情動性の変化など、ヒトにおける不適応

症状に関連する変化を生じることが認められた。これらの結果から、発達期のSSRIsの一時的な大量摂取は遅発性中枢毒性を示す危険性があると結論することができる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

山田一之: 2008 統合失調症とモノアミントランスポーター *Clinical Neuroscience* Vol.26, No.10, pp.1143-1145, 中外医学社

2) 雑誌

M. Sakurai, M. Sekiguchi, K. Zushida, K. Yamada, S. Nagamine, T. Kubota, K. Wada: 2008 Reduction in memory in passive avoidance learning, exploratory behavior and synaptic plasticity in mice with a pontaneous deletion in the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene. *European Journal of Neuroscience*, 27, pp. 691-701.

T. Kato, K. Yamada et al: 2008 Behavioral and gene expression analysis of Wfs1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neuroscience Research*, 61, pp. 143-158.

N. Kojima, G. Borlikova, T. Sakamoto, K. Yamada, T. Ikeda, S. Itohara, H. Niki, S. Edo: 2008 Inducible cAMP early repressor acts as a negative regulator for kindling

epileptogenesis and long-term fear memory. *The Journal of Neuroscience*, 28(25), pp. 6459-6472.

K. Katayama, K. Yamada, V.G. Ornthanalai, T. Inoue, M. Ota, N.P. Murphy, J. Aruga.: 2008 *Slitrk1*-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Molecular Psychiatry*, (E-pub)

S. Endo, F. Shutoh, T.L. Dinh, T. Okamoto, T. Ikeda, M. Suzuki, S. Kawahara, D. Yanagihara, Y. Sato, K. Yamada, T. Sakamoto, Y. Kirino, N. Hartell, K. Yamaguchi, S. Itohara, A. Narin, P. Greengard, S. Nagao, M. Ito: 2009 Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion. *PNAS*, *in press*

2. 学会発表

Y. Sano, V.G. Ornthanalai, K. Yamada, H. Suzuki, T. Suzuki, N.P. Murphy, S. Itohara: 2008 Deficits in conflict-resolution skills in mice lacking the adapter protein X11-like/Mint2. *Neuroscience 2008, the Society for Neuroscience 38th Annual Meeting*, (Washington, DC, November 15-19, 2008)

Y. Sano, V.G. Ornthanalai, K. Yamada, C. Homma, H. Suzuki, T. Suzuki, N.P. Murphy, S. Itohara: 2008 X11-like protein deficiency is associated with emotional blunting traits

in mice. *Neuroscience 2008, the Society for Neuroscience 38th Annual Meeting*, (Washington, DC, November 15-19, 2008)

A. Shimohata, H. Omi, A.S. Ebrahim, K. Yamada, C.J. Epstein, H. Sago, K. Yamakawa: 2008 Behavioral phenotyping of the Ts1Cje, a model for Down syndrome. 第31回日本神経科学会(7月9日-11日 東京)

下畑充志、尾見裕子、山田一之、左合治彦、山川和弘: 2007 ダウン症モデルマウス(Ts1Cje)に見られた活動更新と行動抑制障害 日本人類遺伝学会第52回大会(9月19日-22日 川崎医療福祉大学)

山田一之、本間千尋: 2008 Arc 欠損マウスの行動解析(2) 第68回日本動物心理学会大会(9月13日-15日 常磐大学)

守村直子、太田摩耶、山田一之、原直子、片山圭一、有賀純: 2008 シナプス接着分子 *Lrfrn2/SALM1* ノックアウトマウスにみられた統合失調症様行動異常 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会(12月9日-12日 神戸)

佐野良威、V.G. Ornthanalai、山田一之、本間千尋、鈴木瞳、鈴木利治、N.P. Murphy、糸原重美: 2008 アダプタータンパク質 X11-like/Mint2 欠損マウスの葛藤に対する消極的行動適応

G. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

表1 行動解析の結果

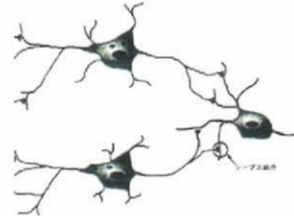
	パロキセチン	フルボキサミン
Test Battery I		
ホームケージ活動性測定	ns	ns
オープンフィールド実験		
移動距離	ns	ns
中央滞在比	<i>s>p</i>	ns
明暗箱テスト		
明室移動率	ns	<i>s>f</i>
明室滞在率	ns	ns
高架式十字迷路テスト	ns	ns
聴覚性驚愕反応テスト	ns	ns
バーンス迷路テスト	ns	ns
恐怖条件付けテスト	ns	ns
Test Battery II		
高架式0<零>迷路テスト		
移動距離	<i>s>p (partially)</i>	<i>s<f</i>
開放部滞在率	ns	<i>s>f</i>
ステアケーステスト(潜時)	ns	<i>s>f</i>
グラスマーブル覆い隠し行動テスト	ns	ns
社会行動テスト(エンカウンター方)	ns	<i>s<f (partially)</i>
シュークロステスト	ns	<i>s<f</i>
強制水泳テスト	ns	ns
尾懸垂テスト	ns	ns
ホールボードテスト		
移動距離	<i>s>p</i>	ns
ヘッドディップ潜時	<i>s<p</i>	ns

注) s: 対照群, p: パロキセチン投与群, f: フルボキサミン投与群, ns: 有意差なし

1.本研究の目的

脳内モノアミン系神経シグナル伝達

- ・セロトニン(5-HT)
- ・ドーパミン(DA)
- ・ノルアドレナリン(NA)

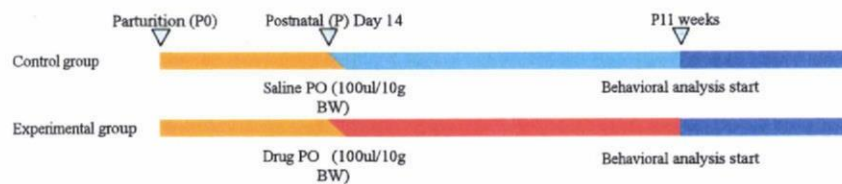


- ・ヒトや動物の高次脳機能に重要な役割
- ・このシステムの障害は情動性や認知機能に重大な影響

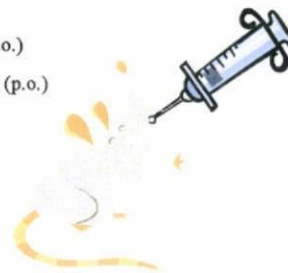
⇒発生・発達期におけるモノアミン系神経シグナル伝達の
一時的なかく乱が、成長後の情動性および認知機能に
及ぼす影響について、行動学的に明らかにすること

2.本研究の研究方法

Schema of experimental procedure



Drug: paroxetine: 70 mg/kg (p.o.)
fluvoxamine: 250 mg/kg (p.o.)




3.平成20年度の研究成果

平成20年度は、

- ・モデル化学物質として選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)であるparoxetineとfluvoxamineを用い、
- ・神経系の発達時期である生後2週齢時におけるセロトニン系神経シグナル伝達の一時的かく乱が、
- ・成長後のマウスの全般的な行動に与える影響について包括的行動テストバッテリーを用いて解析した。
- ・Phase 1の基礎スクリーニングの結果から、paroxetineおよびfluvoxamine処置マウスにおいて何らかの情動性の変化が生じている可能性が示唆された。
- ・そこで、Phase 2スクリーニングとして不安・鬱傾向の詳細な評価を行った。
- ・また、拘束ストレス法を用いて、paroxetineおよびfluvoxamine処置マウスのストレス反応性についても検討を加えた。

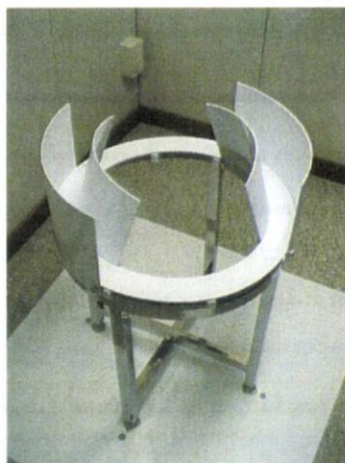
Behavioral testing (Phase 1)

- 
- Test 1 *Home cage activity measurement (7 days): assessment of spontaneous activity*
 - Test 2 *Open field test (15 min): assessment of emotional response to the novel environment*
 - Test 3 *Light-dark box test (10 min): assessment of anxiety property*
 - Test 4 *Elevated plus maze test (5 min): assessment of anxiety property*
 - Test 5 *Auditory startle response test:*
assessment of sensory-motor gating and information processing
 - Test 6 *Barnes maze test (6 days): assessment of spatial learning and memory*
 - Test 7 *Classical fear conditioning test (3 days): assessment of contextual and cued memory*

Behavioral testing (Phase 2)

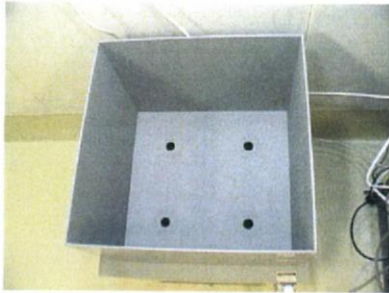
- Test 1 *Elevated Zero-maze test (5 min): assessment of anxiety property*
- Test 2 *Stair case test (3 min): assessment of anxiety property*
- Test 3 *Marble burying test (60 min): assessment of defensiveness and compulsiveness*
- Test 4 *Social interaction test (360 min): assessment of sociality*
- Test 5 *Sucrose test (5 days): assessment of depression*
- Test 6 *Forced swimming test (15 min): assessment of depression and behavioral despair*
- Test 7 *Tail suspension test (10min): assessment of depression and behavioral despair*
- Test 8 *Hole board test (5 min): assessment of anxiety property*
- Test 9 *Behavioral characterization in home cage activity (5 min)*
- Test 10 *Response to the restraint stress (blood glucose measurement)*

Elevated 0 (zero) maze



Designed by K. Yamada (made by O'Hara & Co. Ltd.)

Hole board

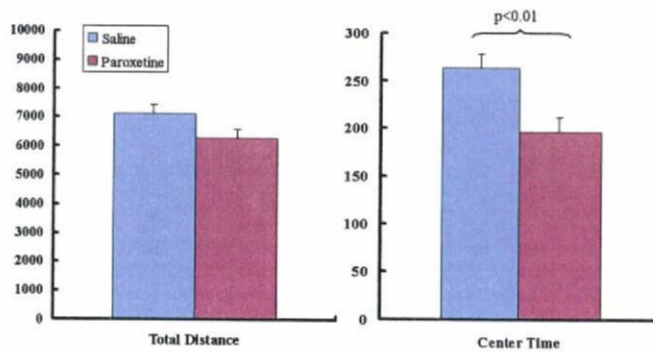


Made by Muromachi Kikoi

Results of Phase 1 Screening

1) Paroxetine

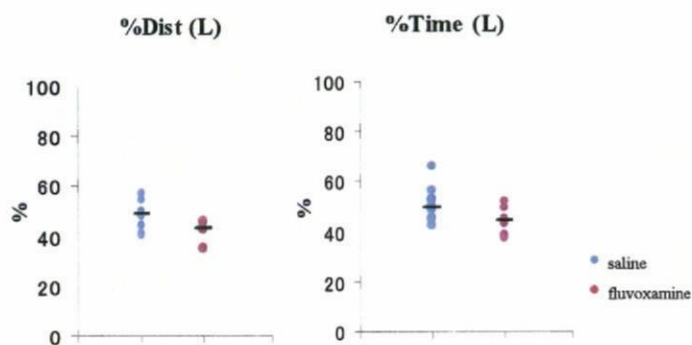
Open field test



Decreased total center time was observed in paroxetine-treated mice.

2) Fluvoxamine

Light-dark box test



In fluvoxamine-treated mice, %distance in the light compartment was statistically significant ($p < 0.05$), and % time in the light compartment showed a tendency of decrement in %time in the light compartment (did not reach statistical significance: $p = 0.06$).

Results of Phase 2 Screening

Task	paroxetine	fluvoxamine
Elevated zero maze		
distance	↓ (partially)	↑ ($p < 0.01$)
%open	ns	(↓) ($p < 0.06$)
Stair case test (Latency)	ns	↓ ($p < 0.05$)
Marble burying test	ns	ns
Social interaction test (encounter method)	ns	↓ (partially)
Sucrose test	ns	↓ ($p = 0.01$)
Forced swimming test	ns	ns
Tail suspension test	ns	ns
Hole board test		
distance	↓ ($p < 0.05$)	ns
head dip latency	↑ ($p < 0.05$)	ns
Analysis of behaviors/postures in home cage		
stretch body		↑ ($p < 0.05$)
Response to the restraint stress		
(blood glucose concentration)	↓ (during stress: $p < 0.05$)	ns

Phase 2の解析において、

- ・paroxetine処置マウスでは不安反応性の亢進が見られ、また、ストレス反応性にも変化が見られた。
- ・一方、fluvoxamine処置マウスでは、不安反応性・鬱傾向ともに変化は見られたが、一貫した結果にならなかった。
- ・また、paroxetine処置マウスとfluvoxamine処置マウスでは変化の見られる行動課題が異なっていた。

これらの結果から、

- ・発達時における単回のparoxetineおよびfluvoxamine処置が、成長後の行動に影響を及ぼすことが示された。
- ・また、同じSSRIカテゴリーの化学物質でも、遅発性の影響が異なることが示唆された。
- ・paroxetineおよびfluvoxamine処置マウスは、発生・発達期のモノアミン系神経シグナルかく乱による遅発性中枢毒性発現の解明のモデル実験系として有益であると考えられる。

4.平成21年度の研究予定

- 1) 再現性の確認による、paroxetineおよびfluvoxamine処置モデルの信頼性・妥当性の更なる検討。
 - * 組織学・生化学その他共同研究の展開を検討中
- 2) モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO inhibitors)を用いた新たなモデル実験系の開発。
 - * 目下予備実験としてtranylcyprominのdosageを検討中
- 3) マウスの行動の縦断的研究法の開発
 - * ホームケージ活動の自動計測システムを導入した。目下予備実験として実験プロトコルを検討中。

5.まとめ

- 1) 平成20年度は、モデル化学物質として選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるparoxetineおよびfluvoxamineを用い、発達期におけるセロトニン系神経シグナル伝達のかく乱が成長後の行動およびストレス反応性にいかなる影響を与えるか検討し、化学物質処理群において不安反応性の亢進およびストレス応答性の低下傾向を見出した。
- 2) これらの結果は、paroxetineおよびfluvoxamine処置マウスが、発達期のモノアミン系神経シグナルかく乱による遅発性中枢毒性のモデル実験系として有効であることを示している。
- 3) 今後、モデル実験系としての信頼性および妥当性を向上させるとともに、発達期のセロトニン系神経シグナル伝達のかく乱による遅発性中枢毒性について、生化学的・組織学的な検討を加えてゆく必要がある。

発生・発達期のアミノ系神経シグナルかく乱による遅発性中枢毒性発現の解明

研究分担者 種村 健太郎

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部・主任研究官

【研究要旨】

胎生期、幼若期、成熟期のマウスに対して、トリアゾラム(1mg/kg)を強制経口投与(胎生期は妊娠マウスへの投与による経胎盤暴露)した結果、成熟後の幼若期投与群に短期記憶形成能と場所-連想記憶能の低下が認められた。更に Percellome 法による網羅的遺伝子発現解析から、同群の海馬でグルタミン酸受容体遺伝子の発現抑制が示された。これは学習記憶障害を裏付ける神経科学的物証であり、後シナプス機能の低下が推察された。

A. 研究目的

個体の胎生期から幼若期は、脳の発生期から発達期に相当し、遺伝子情報に基づく脳の基本構造の形成とともに、神経伝達物質とその受容体を介した神経シグナルによって脳の神経ネットワークが構築される時期である。従って、この時期における個体への化学物質暴露による神経シグナルかく乱は、脳の神経ネットワークの構築異常を誘発し、成熟期個体の異常行動として顕在化する脳の高次機能障害を惹起しうる。また、該当時期のヒト(胎児期から小児期のヒト)への化学物質暴露は、自閉を主症状とする発達障害、注意欠陥多動障害、学習障害、鬱症等の精神神経疾患のリスクを高めることが疑われている。実際に、我々はこうした早期暴露による遅発中枢神経影響は、

従来の成熟個体を対象とした神経毒性試験では包括しきれないことを経験している。そこで、本研究では、化学物質を用い、マウス胎生期から幼若期におけるアミノ酸系の神経シグナルをかく乱し、それによって引き起こされる不可逆性の神経ネットワークの構築異常と、成長後に顕在化する情動・認知行動異常を解析し、その基幹メカニズムの解明を目的とする。

B. 研究方法

GABA 受容体シグナルをかく乱するモデル化学物質として、睡眠導入剤の一つ、トリアゾラムを選択した。トリアゾラムは、ハルシオン、アサシオン、アスコマーナ等の製品で知られるベンゾジアゼピン系睡眠導入剤でGABA受容体のサブタイプに作用し、Cl⁻チャンネルを開口さ

せることで抑制性神経伝達効果を高めるとされている。胎生 14.5 日齢(胎生期投与)、生後 2 週齢(幼若期投与)、生後 11 週齢(成熟期投与)のマウスに対して、トリアゾラム(1mg/kg:成人における使用時の 100 倍濃度:溶媒は 0.5%メチルセルロース溶液)を強制経口投与(胎生期投与は妊娠マウスへの強制経口投与による経胎盤暴露による)し、生後 12-13 週齢時に、雄マウスについて①オープンフィールド試験、明暗往来試験、高架式十字迷路試験、条件付け学習記憶試験、プレパルス驚愕反応抑制試験を組み合わせた情動-認知行動バッテリー解析を行った。また行動解析後の個体について②Percellome 法(細胞 1 個当たりの mRNA 発現コピー数として mRNA 発現絶対量を得る手法)による網羅的遺伝子発現解析と Ingenuity Pathways Analysis によるパスウェイ解析、及び③抗体を用いた免疫組織化学を施した脳組織切片の共焦点レーザー顕微鏡による形態解析を行った。マウスを用いた実験実施に際しては、「国立医薬品食品衛生研究所:動物実験の適正な実施に関する規定」を遵守し、科学的及び動物愛護的配慮を十分に実行した。

C. 研究結果

各群マウスとも、成長にともなう体重増加に異常はなく、また一般飼育環境下においても異常行動は観察されなかった。オープンフィールド試験の結果、胎生期投与群に総移動量増加($P<0.05$)、成熟期投与群に中央部滞在時間増加($P<0.05$)が認められた。また条件付け

学習記憶試験から幼若期投与群に重篤な短期記憶形成能の低下($P<0.01$)と海馬依存性が高いとされる場所-連想記憶能の低下($P<0.05$)が確認された。尚、いずれの実験群においても明暗往来試験、高架式十字迷路試験、プレパルス驚愕反応抑制試験における行動逸脱は認められなかった。

Percellome 法による海馬遺伝子発現解析から、対象群の海馬における発現コピー数が 1 以上の遺伝子群の中で、有意($P<0.01$)に遺伝子発現変動していたものは、成熟期投与群にて 209 個、幼若期投与群にて 1683 個、胎生期投与群で 636 個であった。また成熟期投与群においては遺伝子発現誘導傾向が高いのに対して、幼若期および胎生期投与群では遺伝子発現抑制傾向が顕著であった。Percellome 法により抽出された遺伝子群の Ingenuity Pathways Analysis によるパスウェイ解析から、幼若期および胎生期投与群の海馬にカルシウム伝達、およびグルタミン酸受容体シグナルカスケードへの影響が生じていることが示された。特に幼若期投与群では、NMDA 型、AMPA 型、KINATE 型のグルタミン酸受容体遺伝子発現抑制が確認された。

抗体を用いた免疫組織化学を施した脳組織切片の共焦点レーザー顕微鏡による形態解析から、幼若期投与群の海馬(CA1)に神経細胞突起の MAP2 反応性増強が認められた。

D. 考察

成人に対するトリアゾラムの副作用として、頻度不明ながらも前向き健忘が挙げられている。

また小児等への安全性の確立はなされておらず(使用経験が少ない)、妊娠後期には治療上の有益性が危険性(他のベンゾジアゼピン系化合物の使用により新生児の呼吸困難、筋緊張低化が報告されている)を上回る場合のみ使用すると注意喚起されている。しかし、全米外来医療調査から、1993-2004年の間に睡眠障害のため受診した未成年者は1.860万件で、約81%のケースで薬剤を処方されており、その中におけるベンゾジアゼピン系睡眠導入剤の処方は、その約15%を占めていた、とあり、決して少ないものではない。

本研究結果から、幼若期マウスへのトリアゾラム投与が海馬に影響を与え、成熟期における学習記憶能低下に至ることが明確に示された。これは発達期の神経系に対するトリアゾラムの危険を示すものである。

海馬遺伝子発現解析から、トリアゾラム投与時期による分子レベルでの残存影響の差違を網羅的に示すことに成功するとともに、特に幼若期トリアゾラム投与による記憶毒性メカニズムのひとつとしてポストシナプス機能不全が疑われた。すなわち、幼若期トリアゾラム投与の結果に生じた海馬におけるグルタミン酸受容体遺伝子群の発現抑制は、低グルタミン酸状態を引き起こす一因と考えられ、これは海馬依存性の学習記憶能低下と対応する所見と判断でき、同事に行動異常を裏付ける科学的物証と判断できる。

E. 結論

本結果は、個体の幼若期におけるトリアゾラム暴露が遅発性の中枢毒性を誘発する危険

を示唆するものである。国内では、「小児への安全性は確立されていない」と注意喚起されているが、小児睡眠障害の治療薬については、より慎重な対応が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

なし

2. 学会発表

種村 健太郎, 菅野 純

受容体原性毒性モデルとしてのERノックダウンマウスの中枢神経症状、及び神経伝達かく乱による遅発影響の解析

2009年2月:第20回環境ホルモン学会講演会・東京

種村 健太郎, 五十嵐 勝秀, 相崎 健一, 北嶋 聡, 菅野 純

発生期ドーモイ酸暴露によるマウス脳微細構造異常と情動-認知行動障害

2008年6月:第35回日本トキシコロジー学会・東京

種村 健太郎, 五十嵐 勝秀, 相崎 健一, 北嶋 聡, 菅野 純

エストロゲン受容体(α 型)ノックダウンマウ

スの神経行動解析

2008年6月:第35回日本トキシコロジー学
会・東京

G. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

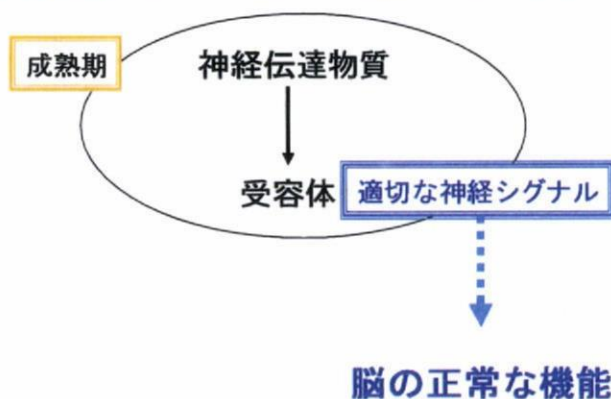
なし

3. その他

なし

【成熟期の神経シグナル】

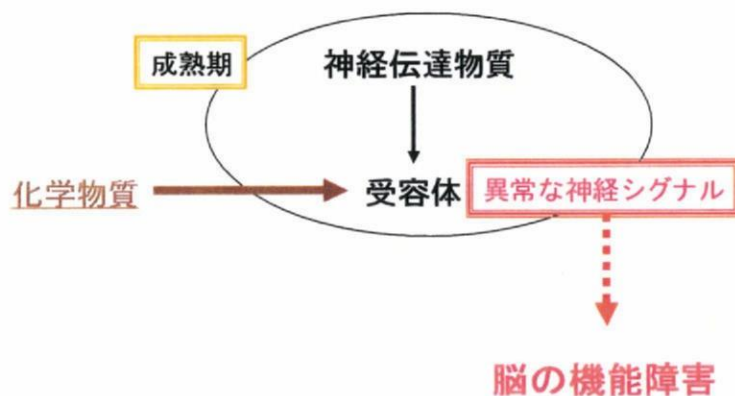
適切な神経シグナルによって脳は正常に機能する



090309第2回神経行動毒性班会議

【成熟期の神経シグナル】

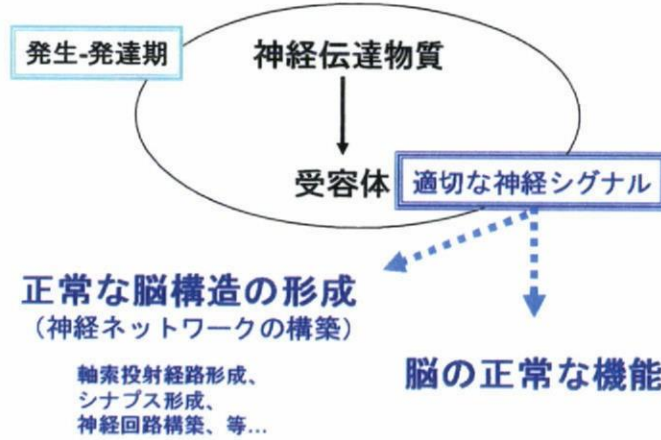
神経シグナルのかく乱により脳の機能障害が生じる。



090309第2回神経行動毒性班会議

【発生-発達期の神経シグナル】

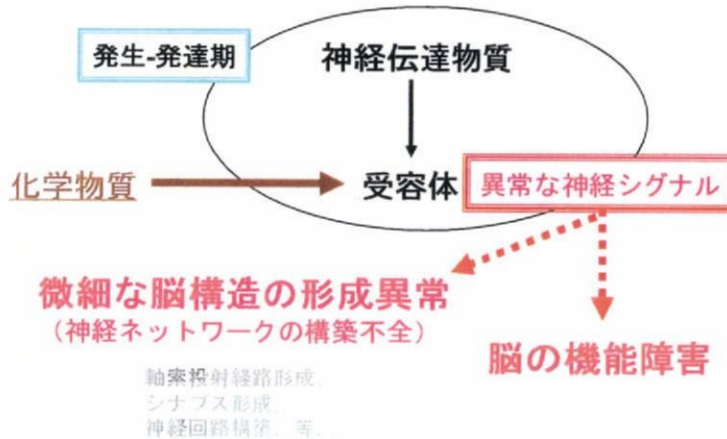
適切な神経シグナルは、
発生-発達期の脳構造の形成に深く関わっている。



090309第2回神経行動毒性性班会議

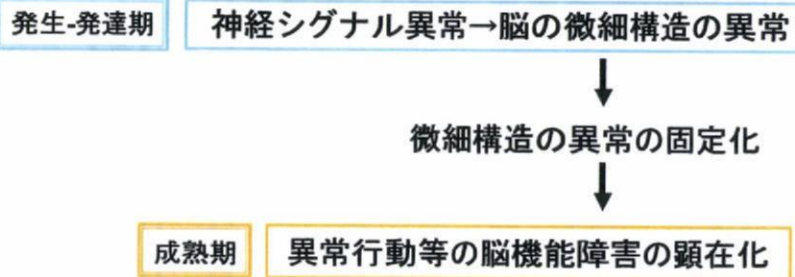
【発生-発達期の神経シグナル】

神経シグナルのかく乱は脳の機能障害のみならず、
微細な脳構造の形成異常を誘発する。



090309第2回神経行動毒性性班会議

発生-発達期の脳において神経シグナルがかく乱されると、
脳の微細構造の異常が引き起こされ、その異常が固定されると
成長後に異常行動等の脳機能異常として顕在化する可能性がある。



090309第2回神経行動毒性班会議

【目的】

化学物質による発生-発達期のアミノ酸系神経伝達物質
受容体シグナルかく乱によって引き起こされる
遅発性の神経行動毒性の実体究明とメカニズム解明

090309第2回神経行動毒性班会議