

の後、薬理的負荷試験を実施した。

SCOB における反応の指標：B-2ビスフェノールに関するマウスの実験と同様の指標を用いた。すなわち、FR 及び DRO 反応率(1 分間当りのレバー押し反応頻度)、「Accuracy」、「Bias」である。

薬理的負荷試験：B-2ビスフェノールに関するマウスの実験と同様の方法とした。負荷薬物としては、ドーパミン系に作用する 3 種類の薬物、methamphetamine、(-) quinpirole (D2 アゴニスト)、(±) SKF38393 (D1 アゴニスト)を使用した。

統計解析：B-2 BPA に関するマウスの実験と同様の方法とした。母マウスの摂餌量、児マウスの体重については、群間 1 要因 (BPA) 群内 1 要因 (測定日) として反復測定分散分析を実施した。SCOB の学習過程については、各スケジュールでの訓練過程毎に反復測定分散分析を実施した。すなわち、SCOB の測定で得られる 4 つの行動指標 (FR 反応率、DRO 反応率、Accuracy、Bias) について、群間 1 要因 (BPA)、群内 1 要因 (session または 5 session 毎にまとめた block) として解析した。以上では、曝露の影響が有意となった場合は、Dunnett 検定を行ない対照群との差を解析した。また薬理的負荷試験については、負荷薬物用量の効果 (群内要因) と BPA 曝露の効果 (群間要因) について検定した。いずれも計算には SAS/GLM プロシージャーを使用した。

以上、全ての実験は労働安全衛生総合研究所の動物実験に関する指針にしたがって実施された。

C. 研究結果

C-1 BPA 経胎盤・経母乳曝露がラットの次世代認知機能におよぼす影響について
母ラットの摂餌量及び児の体重：母ラットの

摂餌量には ANOVA では群間に有意差はなかったが、3.3 ppm 群の摂餌量が僅かに多めであった (Dunnett 検定では有意)。児動物の体重は授乳期と離乳後に分けて Fig. 3 に示した。授乳期の体重は ANOVA で群間に有意差が認められたが、僅かであった。

反応形成及び定率強化スケジュールでの習得過程：訓練初期の自動反応形成スケジュールでの訓練過程及び定率強化スケジュールでの訓練過程でのラットのオペラント反応の変化を Fig. 4 に示した。自動反応形成過程では群間に有意差はなかった (ANOVA)。定率強化スケジュールでも群間に有意差はなかった (ANOVA) が 0.33 ppm 及び 3.3 ppm 投与群で反応率が低い値となった (Dunnett 検定では有意)。

タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練過程：訓練第 1 段階 (固定長タイムアウト) から訓練第 3 段階 (変動長タイムアウト 上下系列条件) における行動変化 (すなわち学習習得過程) と BPA の影響を Fig. 5 から Fig. 10 にまとめた。SCOB の測定で得られる 4 つの行動指標 (FR 反応率、DRO 反応率、Accuracy、Bias) について、1 block (5 session) 毎に各被験体の平均値を算出し、訓練進行にともなう各指標の変化を示している。図に示されたように、いずれの訓練段階においても BPA の影響が認められなかった。なお、セッション内でタイムアウト時間を上下させる訓練第 3 段階では、図からは FR 反応率で対照群と高用量群に差が示唆されており、これを含めて幾つかの指標では Dunnett では有意となったものもあった。

訓練第 3 段階のデータについては、測定の結果得られた Accuracy 及び Bias 値を、各タイムアウト時間に対してプロットし、Delay-Accuracy 曲線及び Delay-Bias 曲線を求めた。図には第 3 段階の 1 週目と 5 週目の結果を示した (Fig. 11)。図の上側のグラフは Delay-Accuracy 曲線を、下側のグラ

フは Delay-Bias 曲線を示している。前者は短期記憶の保持曲線に相当するものとなるが、高用量群では遅延時間(タイムアウト時間)が最も長い 20 秒の場合にやや低い値を示している。しかしながら、第 3 段階ではどの週においても ANOVA で群間に有意な差は検出されなかった。

薬理的負荷試験: 第 3 段階の訓練終了後に実施した薬理的負荷試験の結果を Fig. 12 に示した。各薬物の急性投与による量-影響曲線を、SCOB の測定で得られる 2 つの行動指標 (Accuracy、Bias) を用いてプロットしてある。生理食塩水投与時の値をベースライン(図中 V で示した)として、ベースラインからの差を示した。ドーパミン系に作用する 3 種類の薬物を投与したが、methamphetamine、(-)quinpirole (D2 系アゴニスト)、(±)SKF38393 (D1 系アゴニスト) いずれにおいても BPA の明確な影響は認められなかった。図には示さなかった FR 及び DRO 反応率(ベースラインのパーセント値)を含め、すべての検定結果で BPA 主効果が有意となったものはなかった。

C-2 BPA 経胎盤・経母乳曝露がマウスの次世代認知機能におよぼす影響について
児の体重: 児動物の体重は授乳期と離乳後に分けて Fig. 13 に示した。

反応形成及び定率強化スケジュールでの習得過程: 訓練初期の自動反応形成スケジュールでの訓練過程及び定率強化スケジュールでの訓練過程でのマウスの反応の変化を Fig. 14 に示した。自動反応形成過程では 0.33 ppm 群が比較的高い反応率を示し、定率強化スケジュールでもこの傾向が続いたが、ANOVA では有意とならなかった。

タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練過程: 訓練第 1 段階(固定長タイムアウト)から訓練第 3 段階(変動長タイムアウト)

上下系列条件)における行動変化(すなわち学習習得過程)と BPA の影響を Fig. 15 から Fig. 20 にまとめた。SCOB の測定で得られる 4 つの行動指標 (FR 反応率、DRO 反応率、Accuracy、Bias) について、1 block (5 session) 毎に各被験体の平均値を算出し、訓練進行にともなう各指標の変化を示した。図に示されたように、0.33 ppm 群では訓練第 1 段階(固定長タイムアウト)での Bias、訓練第 2 段階(変動タイムアウト上昇系列)での Bias、FR 反応率、DRO 反応率、訓練第 3 段階(変動タイムアウト長上下系列)での Bias、FR 反応率、DRO 反応率が高い値となった。検定では第 2 段階の FR 反応率、DRO 反応率、Bias、第 3 段階の FR 反応率、DRO 反応率で BPA 曝露の影響が有意となった。

訓練第 3 段階のデータについては、ラットと同様に測定の結果得られた Accuracy 及び Bias 値を各タイムアウト時間に対してプロットし、Delay-Accuracy 曲線及び Delay-Bias 曲線を求めた。図には第 3 段階の 1 週目と 10 週目の結果を示した (Fig. 21)。図の上側のグラフは Delay-Accuracy 曲線を、下側のグラフは Delay-Bias 曲線を示している。前者は短期記憶の保持曲線に相当するものとなるが、図からは BPA 曝露の影響は明確ではない。一方、Bias 値では低濃度曝露時のカーブが全体として対照群のカーブを上方にシフトしたものとなった。遅延時間との交互作用は図では明確ではないものの、ANOVA では第 1 週の Bias と第 2 週の Accuracy 及び Bias で交互作用が有意となった(ただし、主効果は有意ではなかった)。

薬理的負荷試験: 第 3 段階の訓練終了後、薬理的負荷試験を継続実施中であり、今回の報告には含めなかった。

C-3 プロピルチオウラシル (PTU) 経母体曝露がマウスの次世代認知機能におよぼす影響について
児の体重: 児動物の体重を授乳期と離乳

後に分けて Fig. 22 に示した。図に示されているように、母動物に投与された PTU は授乳期の児マウスの体重増加に対して用量依存的な抑制作用を及ぼしたが、ラットとことなりマウスは PTU に対して感受性が低い。曝露を終えた離乳後の成長をみると急速な回復が認められ、行動実験開始時点では高用量曝露群でむしろ体重が大きくなる傾向が認められた。

反応形成及び定率強化スケジュールでの習得過程： 訓練初期の自動反応形成スケジュールでの訓練過程及び定率強化スケジュールでの訓練過程でのマウスの反応の変化を Fig. 23 に示した。定率強化 (FR) スケジュールでは PTU 曝露による影響が後半 (FR10 となってから) 顕著であり、反応率が対照群に比較して高い値となった。

タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練過程： 訓練第 1 段階 (固定長タイムアウト) から訓練第 3 段階 (変動長タイムアウト上下系列条件) における行動変化 (すなわち学習習得過程) と PTU の影響を Fig. 24 から Fig. 29 にまとめた。SCOB の測定で得られる 4 つの行動指標 (FR 反応率、DRO 反応率、Accuracy、Bias) について、1 block (5 session) 毎に各被験体の平均値を算出し、訓練進行にともなう各指標の変化を示した。図に示されたように、訓練第 1 段階 (固定長タイムアウト) 及び第 2 段階 (変動タイムアウト上昇系列) では、全ての PTU 曝露群で、Bias、FR 反応率、DRO 反応率が高値となり、特に Bias への影響が顕著であった。訓練第 3 段階 (変動タイムアウト長上下系列) では、全体として対照群との差は減少したものの Accuracy、Bias、FR 反応率が PTU 曝露群で高い値となった。

訓練第 3 段階のデータについては、Accuracy 及び Bias 値を各タイムアウト時間に対してプロットし、Delay-Accuracy 曲線及び Delay-Bias 曲線を求めた。第 3 段階第 1

週と第 12 週での測定結果を Fig. 30 と Fig. 31 にしめした。全体として PTU 曝露の影響は Delay-Accuracy 曲線にも Delay-Bias 曲線にも認められなかった。

薬理的負荷試験：第 3 段階の訓練終了後実施した薬理的負荷試験の結果の内、methamphetamine の結果を Fig. 32 及び Fig. 33 に図示した。PTU 曝露による影響は認められなかった。(−)quinpirole (D2 系アゴニスト)、(±)SKF38393 (D1 系アゴニスト) についても同様であった。

D. 考察

本年度は、タイムアウト付混合型 FR DRO スケジュールを用いて 3 種類の実験を実施した。同スケジュールは、認知機能に対する影響評価、すなわち学習の習得過程と短期記憶の保持過程に対する影響評価を目的として、我々が開発しラット及びマウスでデータの蓄積を進めてきたものである。次世代影響が懸念される BPA について初年度には所謂低用量域で学習習得に対する影響を認める結果を得るとともに、次年度には陽性対照物質として PTU を母ラットに投与し、次世代児において学習習得及び短期記憶の保持の両過程に対して用量依存的な影響の把握が可能であることを示した。また老化が早期に生じることが知られている SAM マウスを用いた測定で、早期にパフォーマンスの低下が生じることも示した。さらに PTU についてマウスの実験も昨年度に開始した。本年度は、PTU についてのマウスの実験を継続するとともに、ラット及びマウスを用いて BPA 低用量曝露の影響について測定を行なった。BPA については、ラットの測定は初年度の測定の再試験に相当し、マウスについては本研究の前に実施していた先行研究の再試験に相当する。BPA の次世代影響、とくに発達神経毒性については、BPA のリスクの見直しにおける焦点の一つであり、慎重にデータを蓄積する必要がある。このような状況を考慮して、

ラット及びマウス両者について我々が過去に実施したものと同様の測定を実施したものである。以下、各実験の結果を整理し考察する。

D-1 BPA経胎盤・経母乳曝露がラットの次世代認知機能におよぼす影響について

妊娠及び授乳期に混餌曝露したBPAの濃度は、0.33～33 ppmであり、これはラットでは0.017～1.7 mg/kg/day相当として設定したものである。実際の摂餌量測定結果をみると、これより妊娠中で5割程度多く摂取している可能性があるが、いずれもBPAのNOAELとされる5mg/kg/day以下のいわゆる低用量曝露に相当する。

平成19年度に実施した同様の実験では、タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練過におけるDRO反応率に有意(ANOVAでBPA曝露の主効果が有意・Dunnettで全群が有意差)且つ用量依存的な曝露の影響(DRO反応率が高い)が認められ、学習習得過程への影響として報告した。このときの結果については33 ppm群では明確な影響としたものの、他の用量では過去の背景データと比較して大きな差ではないと考察した。今回の実験は、これらの結果が再現されるかどうかを検討したものである。

今回の実験では前回のようなBPAの影響を再現できなかった。すなわちANOVAの結果で主効果(BPA)が有意となった行動指標はなかった。短期記憶の指標となるDelay-Accuracy曲線についても(前回の試験と同様)差は認められなかった。今回の実験では雌雄判定の間違いにより対照群の個体数が少なくなっているが、これにより前回との差を説明することはできないと思われる。

D-2 BPA経胎盤・経母乳曝露がマウスの次世代認知機能におよぼす影響について

妊娠及び授乳期に混餌曝露したBPAの濃度は、ラットと同様0.33～33 ppmであるが、これはマウスでは0.05～5.0 mg/kg/day相

当として設定したものである。実際の摂餌量測定結果をみると、妊娠中の摂取量はほぼ想定値どおりであり、BPAのNOAELとされる5 mg/kg/day以下のいわゆる低用量曝露に相当する。実験の結果、学習習得過程で幾つかの指標に有意なBPA曝露の影響が認められた。いずれも反応率が高くなる傾向を示すものであり、その結果一部学習習得の遅延を示すものとなっている。影響は0.33 ppm群で顕著であり、他の群もDunnettの検定で有意となった場合もあるが、全体として影響の程度は通常の用量依存的単調型ではなく、いわゆる逆U字型の量-影響関係を示唆するものとなった。

今回の実験は、数年前に我々が実施したマウスの実験と同様の方法により再現性を検討したものであった。ラットとことなり、前回のマウスを用いたBPAの実験報告では、学習習得過程及び短期記憶の保持過程に明確な曝露影響を得ていないと記載した。しかし、タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練第2段階のデータを比較すると、今回と同様の傾向が認められる。前回の結果をFig. 34 および Fig. 35 に示す。タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練過第2段階では、図に示されたようにBias、FR反応率、DRO反応率では0.33及び3.3 ppm群で高値となっている。今回の実験で得られた結果で対応する部分はFig. 17 および Fig. 18 であるが0.33 ppm群で高い値となっている。これらは、いずれも実験で用いた低もしくは中間の用量で反応が増加する傾向と考えられ、両実験の結果をあわせて検討し、また逆U字型の関係を認める立場をとれば、曝露影響を示唆するものとも考えられる。慎重なデータの解析と評価が必要であろう。

本スケジュールでの学習訓練は、基本的には反応の抑制を習得する過程であり、昨年度のラットのPTUの実験や今年度のマウスのPTUの実験でも反応抑制の学習の遅延として影響が捕らえられていることを考慮すると、反応抑制に関わる他の試験系でさら

に検討が必要であろう。

D-3 プロピルチオウラシル経胎盤・経母乳曝露がマウスの次世代認知機能におよぼす影響について

昨年実施したラットを用いた実験では、学習習得過程のみならず短期記憶の保持曲線に相当する Delay-Accuracy 曲線においても用量に依存した PTU の曝露影響が認められたが、今回実施したマウスでは、統計解析の結果を踏まえてみると学習の習得及び短期記憶の保持の両過程でラットのように明確な影響を得ることはできず、主として学習習得過程でのみ有意な影響が認められるにとどまった。マウスはラットに比べて PTU に対する感受性が低いことが知られており、それを考慮して母体に対する投与量を決定したが、ラットと比較しても児の体重への影響は小さく、Delay-Accuracy 曲線に対する影響は明確ではなかった。したがって、認知機能(学習・記憶)に関する陽性対照物質として PTU はラットで十分使用可能と考えられたが、マウスでは短期記憶の部分に問題が残るものとなった。

学習習得過程では PTU の影響が総体として高い反応率として示された。タイムアウト付交替型混合スケジュールでの訓練第 1 段階及び第 2 段階での行動指標の変化に注目すると、Fig. 24~Fig. 27 に示されたように反応抑制の習得過程において有意な影響、すなわち Bias、FR 反応率、DRO 反応率での高い値が示されており、これらの指標が比較的敏感に化学物質の影響を把握する可能性を示唆している。ただし、今回の対照群の結果を過去の背景データと比較すると、PTU 曝露を受けた群の方が背景データに近く、今回の対照群が通常とことなるものとなっており、結果の解釈ではこの点に注意する必要がある。ただし、今回は実験の都合により SCOB の測定開始が 24 週齢と BPA の実験や過去の実験と異なっており、この影響も考慮すべきと考えている。

E. 結論

本年度の研究の結果を総括すると以下の結論が得られた。

1) 学習習得及び短期記憶の保持の両機能の評価に適した試験であるタイムアウト付交替型混合 FRDRO スケジュールを用いて、ビスフェノール A (BPA) 経胎盤・経母乳低濃度曝露の発達神経毒性をラット及びマウスを用いて検討した。ラットでは本研究で平成 19 年度に実施した実験の再試験を、マウスでは本研究班の先行研究で平成 18 年度に実施した実験の再試験を行なった。ラットを用いた実験では陽性の結果が(学習習得過程への影響)再現されなかった。マウスの実験では、学習習得過程に前回と同様の傾向(高い反応率等)が認められ、今回は統計学的に有意となったが、作用は用量依存的なものではなかった(逆 U 字型となった)。

ラット及びマウスの結果は再現性に問題があることと考えられることから、BPA 低濃度曝露による次世代認知機能影響の有無については現段階での結論を留保する。

2) マウスを用いて陽性対照物質として抗甲状腺薬プロピルチオウラシル (PTU) 投与の影響をタイムアウト付交替型混合 FRDRO スケジュール下での SCOB を使用し測定した。妊娠・授乳期に母動物に強制経口投与し、成長後の児で影響を検討したところ、学習習得過程で影響が認められたが、短期記憶の保持曲線への明確な影響はなかった。ラットの場合は、学習及び短期記憶ともに明確な用量依存的影響が観察されたことを考慮すると、ラットでは認知機能試験における適切な陽性対照物質となり得る PTU が、マウスでは短期記憶の保持過程に対する影響などについては陽性対照物として十分機能しない可能性があることが示された。

3) 3 年間の研究により、ラット及びマウスのタイムアウト付交替型混合 FRDRO スケジュール下でのオペラント制御行動 (SCOB) を使用して認知機能(学習習得過程及び短期記憶

の保持過程)への影響評価を行なう方法をほぼ確立した。特にラットでは PTU を使用することで学習曲線と記憶の保持曲線の明確な変化を示すことができたことから、これを陽性対照物質として適切な実験の遂行が可能であると考えられた。

(謝辞:本研究遂行にあたって村瀬正、渡辺智子、松田由希、森のぞみ各氏から多大な技術的支援を受けた。)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(過去3年分)

1. 論文発表

1) Kenichi Kobayashi, Katsumi Ohtani, Hisayo Kubota, Muneyuki Miyagawa, Dietary exposure to low doses of bisphenol A: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mice.(Congenital Anomalies に投稿中)

2. 学会発表

1) Kenichi Kobayashi, Rieko Hojo, Hisayo Kubota, Katsumi Ohtani, Muneyuki Miyagawa. Effects of in utero and lactational exposure to bisphenol A on reproductive development in the rat. PPTOX II, VI119, 2009

2) Hojo, Rieko, Kobayashi, Kenichi, Kubota, Hisayo, Muneyuki Miyagawa, Effects of behavioral tests and brain pathology of offspring of C57BL/6J mice after maternal exposure to bisphenol in diet. PPTOX II, VI 71, 2009.

3) 北條理恵子、小林健一、久保田久代、宮川宗之. ビスフェノール A の経胎盤・経母乳曝露後のマウスの高次脳機能における影響-行動試験および脳の組織

的解析. 日本産業衛生学会産業神経行動学研究会(日本衛生学会脳神経学研究会・神経行動毒性研究会共催)研究発表会. 講演抄録集 p12, 2009.

4) Kenichi Kobayashi, Katsumi Ohtani, Hisayo Kubota, Muneyuki Miyagawa (2009) Effects of gestational and lactational exposure to bisphenol A on development and reproduction in F1 rat offspring. EUROTOX2009, Toxicol Lett, 189, S148, 2009.

5) 宮川 宗之、小林 健一. 抗甲状腺薬 PTU 周産期曝露による次世代認知機能影響の検討. 第 36 回日本トキシコロジー学会、The Journal of Toxicological Sciences 34(suppl), pS95, 2009.

6) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. ビスフェノール A のラット次世代生殖発生毒性. 第 36 回日本トキシコロジー学会. The Journal of Toxicological Sciences 34(suppl), pS196,. 2009.

7) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. 低用量領域におけるビスフェノール A のラット次世代生殖発生毒性. 第 49 回日本先天異常学会学術集要旨集 p. 80, 2009.

8) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. 低用量領域におけるビスフェノール A のマウス 2 世代生殖発生毒性. 第 82 回日本産業衛生学会. 産衛誌 51 巻(臨増), 274, 2009.

9) 宮川宗之. BPA の低濃度影響: 齧歯類を用いた認知機能影響評価のための行動試験による次世代影響の検討. 第 20 回環境ホルモン学会講演会(BPA 等の低濃度影響の標的「中枢神経系」)依頼講演 講演会テキスト p46-56、2009.

10) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. マウスにおけるビスフェノール A の 2 世代生殖発生毒性. 精巣発生毒性研究会. 2009.

- 11) Kenichi Kobayashi, Katsumi Ohtani, Hisayo Kubota, Muneyuki Miyagawa. Effects of dietary exposure to bisphenol A on development and reproduction in mice. 44th Congress of European Societies of Toxicology, Toxicol Lett, 180S, S187, 2008.
- 12) 宮川宗之、小林健一、須田恵、王瑞生、奥野勉、平田衛. ビスフェノール A の妊娠・授乳期低濃度混餌曝露とラットの次世代認知機能影響. 環境ホルモン学会 第 10 回研究発表会 要旨集 p53、2007.
- 13) Kenichi Kobayashi, Katsumi Ohtani, Hisayo Kubota, and Muneyuki Miyagawa. Effects of Dietary Exposure to Bisphenol A on Development in C57BL/6J mice. 44th Congress of European Societies of Toxicology. Toxicol Lett. 172, S186, 2007.
- 14) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. マウス次世代生殖発生におよぼすビスフェノール A の影響. 第 47 回日本先天異常学会学術集会 要旨集 p66、2007.
- 15) 小林健一、大谷勝己、久保田久代、宮川宗之. マウス次世代発生におよぼすビスフェノール A の影響. 第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 プログラム・要旨集 pS116、2007.
- 16) 宮川宗之、小林健一. 低濃度ビスフェノール A への妊娠・授乳期曝露と次世代認知機能影響. 第 80 回日本産業衛生学会講演要旨集 p756、2007.
- H. 知的財産所有権の出願・登録状況
なし

図表

発達神経毒性評価のための次世代認知機能影響を中心とした
行動試験法の高度化に関する研究

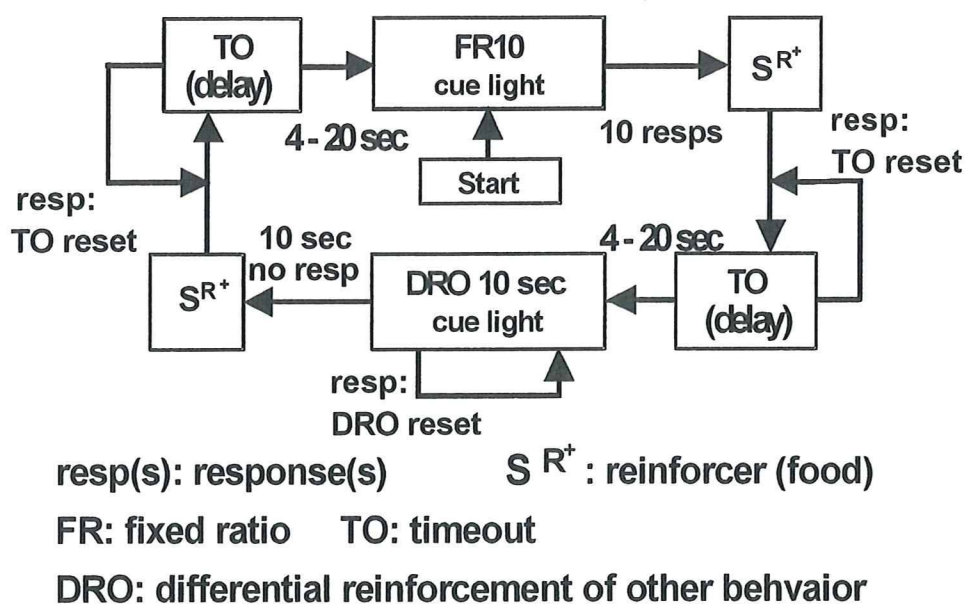


Fig. 1 タイムアウト付交替型混合スケジュール (Alternating Mix FR 10 DRO 10 s with TO Schedule) 説明図.

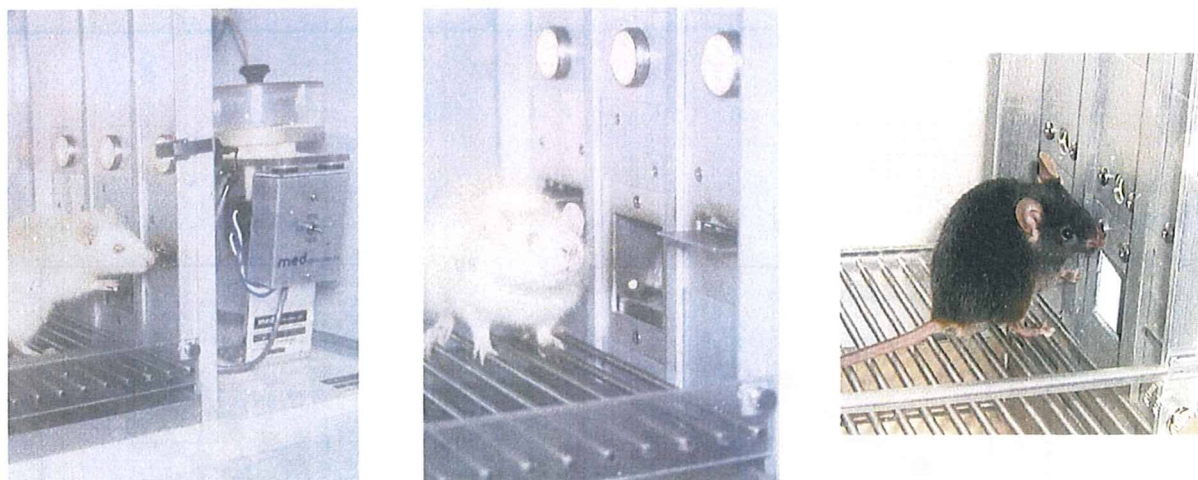


Fig. 2 タイムアウト付交替型混合スケジュール (Alternating Mix FR 10 DRO 10 s with TO Schedule) 下でのSCOB (通常は閉じておく防音箱の扉を開きストロボを使用して撮影).

左: 反応中のラット 中央: 待機中のラット 右: 待機中のマウス

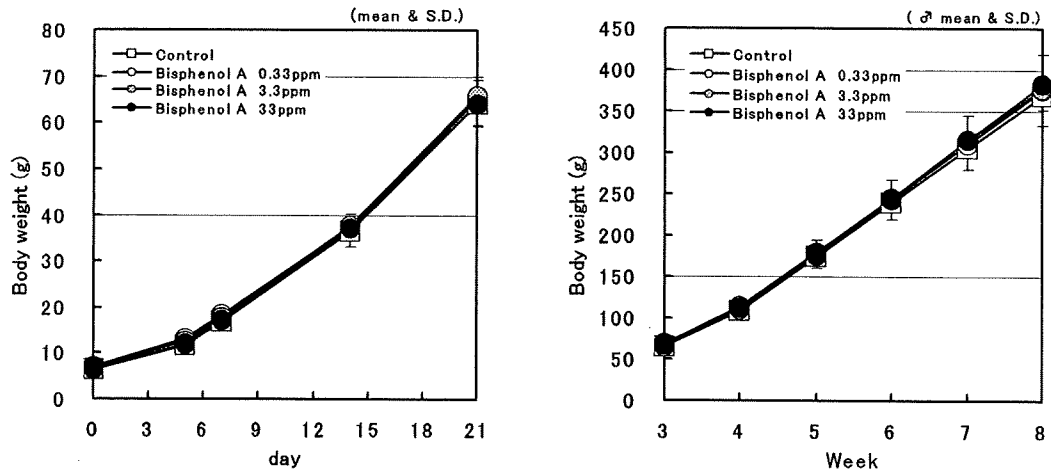


Fig. 3 授乳期の仔ラット（雌雄）の体重変化（左）及び離乳後の仔ラット（雄）の体重変化（右）BPAの影響

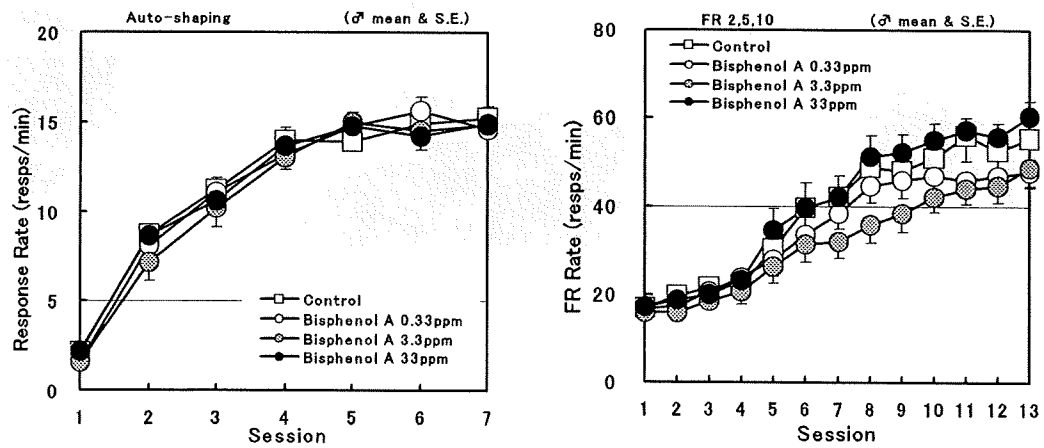


Fig. 4 ラットの自動反応形成スケジュール訓練時（左）及び定率強化スケジュール訓練時（右）の反応率の変化とBPAの影響

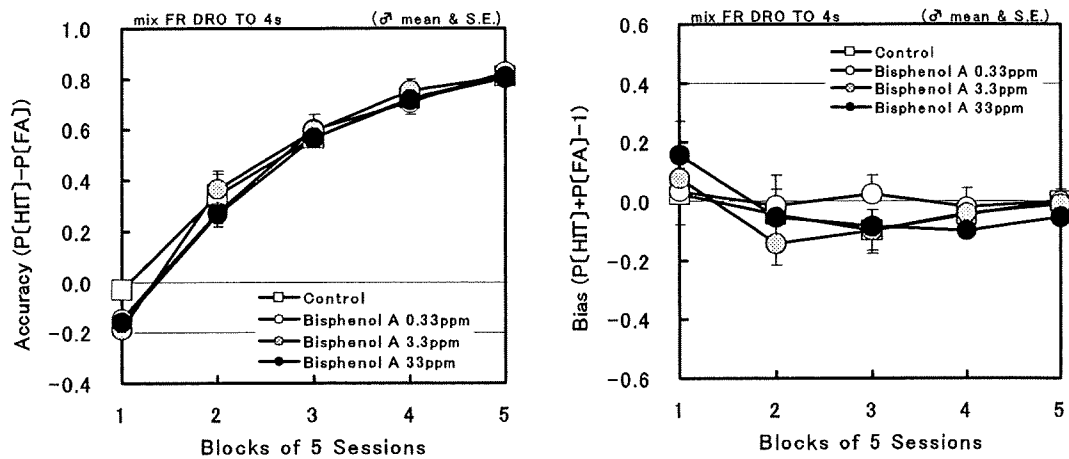


Fig. 5 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO 4s スケジュール訓練第1段階 (固定長タイムアウト 4 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

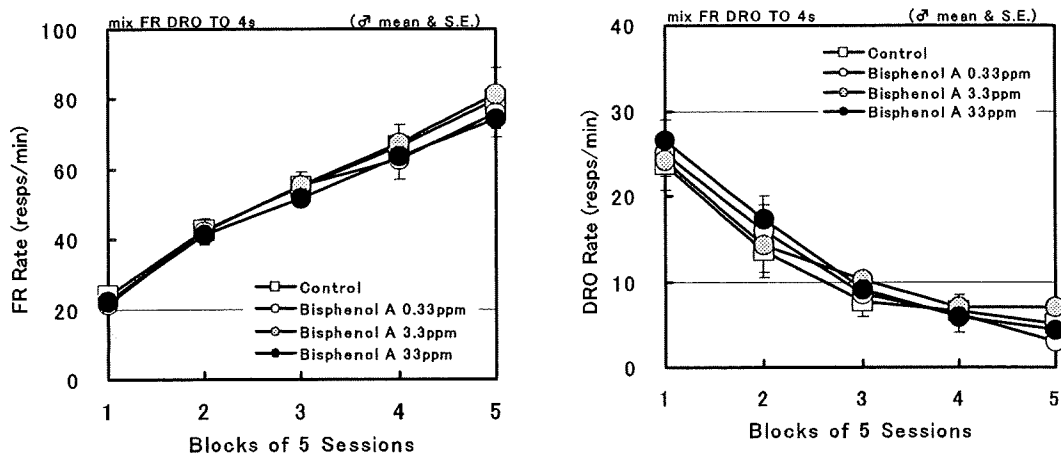


Fig. 6 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO 4s スケジュール訓練第1段階 (固定長タイムアウト 4 秒) における FR 反応率 (左) 及び DRO 反応率 (右) の変化と BPA の影響

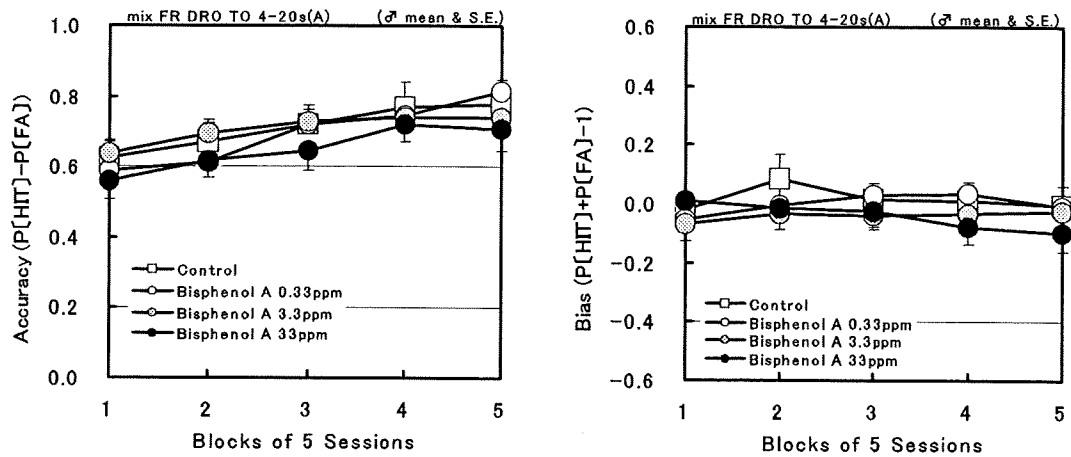


Fig. 7 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 2 段階 (変動タイムアウト上昇系列 4 - 20 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

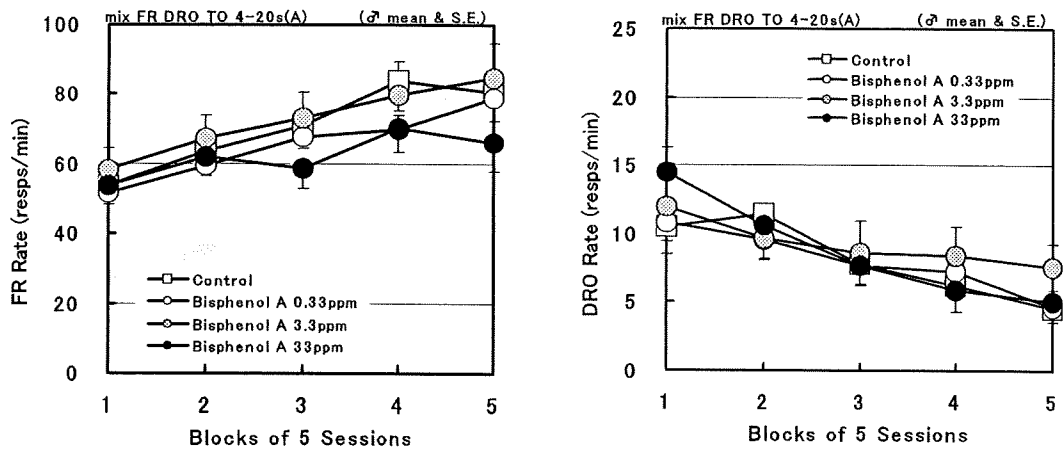


Fig. 8 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 2 段階 (変動タイムアウト上昇系列 4 - 20 秒) における FR 反応率(左)及び DRO 反応率(右) の変化と BPA の影響

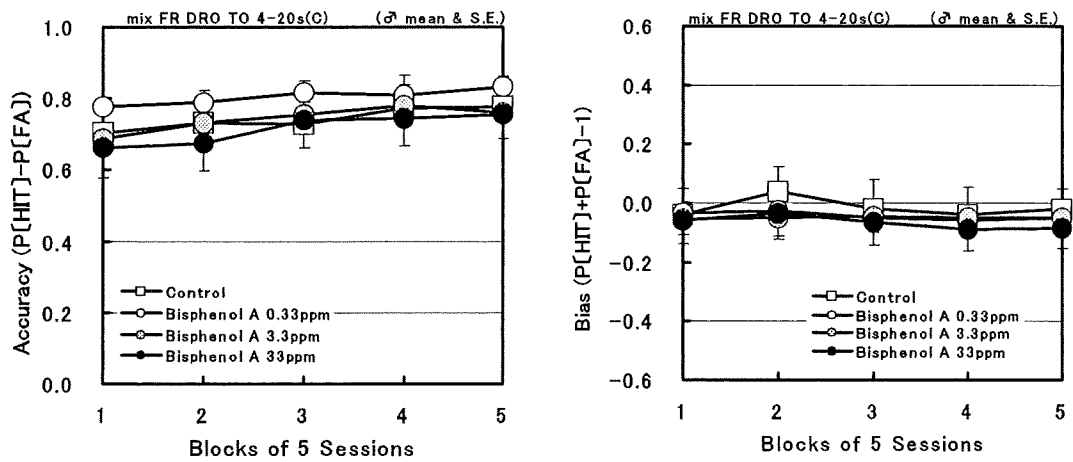


Fig. 9 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 3 段階 (変動タイムアウト上下系列 4 - 20 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

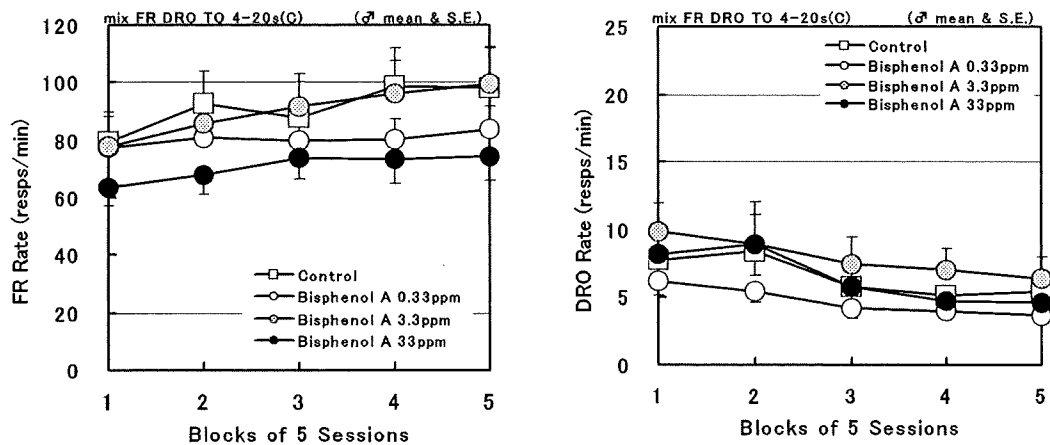


Fig. 10 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 3 段階 (変動タイムアウト上下系列 4 - 20 秒) における FR 反応率 (左) 及び DRO 反応率 (右) の変化と BPA の影響

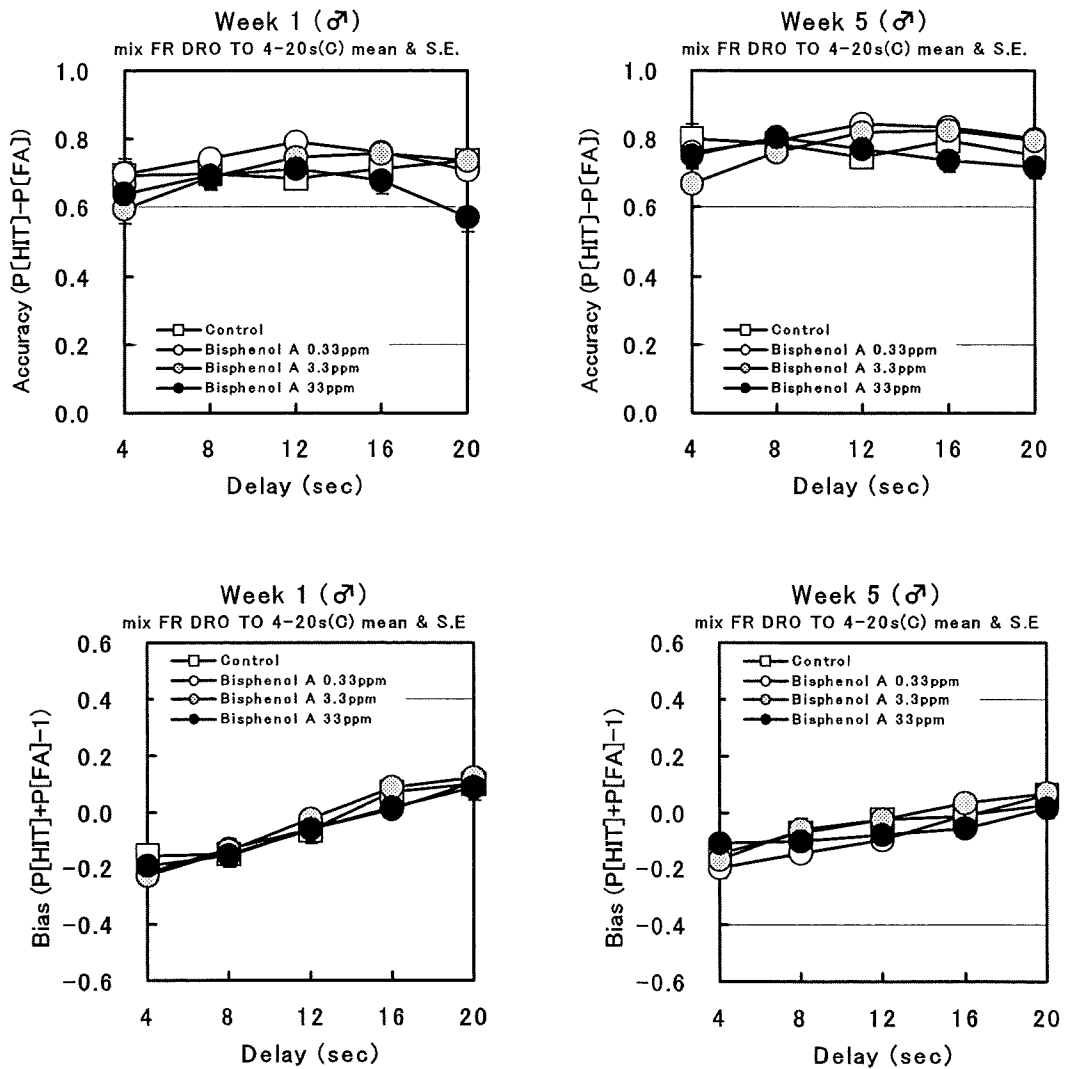


Fig. 11 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第3段階 (タイムアウト長上下変動条件) 訓練 1 週目 (左) と 5 週目 (右) における Delay-Accuracy 曲線 (上) 及び Delay-Bias 曲線 (下) と BPA の影響

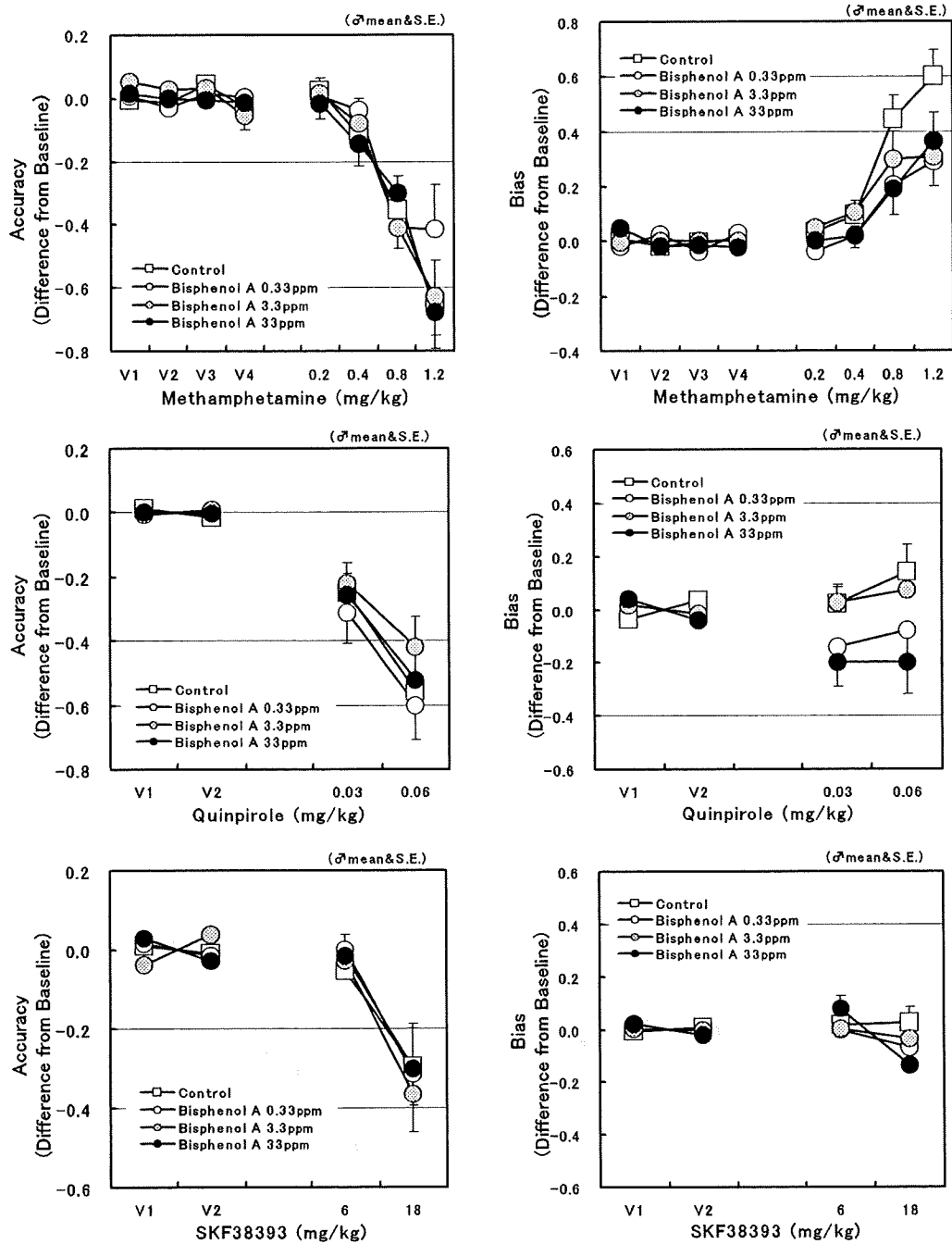


Fig. 12 ラットの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO 4-20s (C) スケジュール (タイムアウト長上下変動条件) 下での行動をベースとした薬理的負荷試験結果 ; Accuracy (左) と Bias (右) を指標とした methamphetamine (上)、(-) Quinpirole (中)、(±) SKF38393 (下) の量-影響曲線と BPA の影響 (Accuracy と Bias では被験体毎に求めた生理食塩水投与時の平均値からの差を示す)。

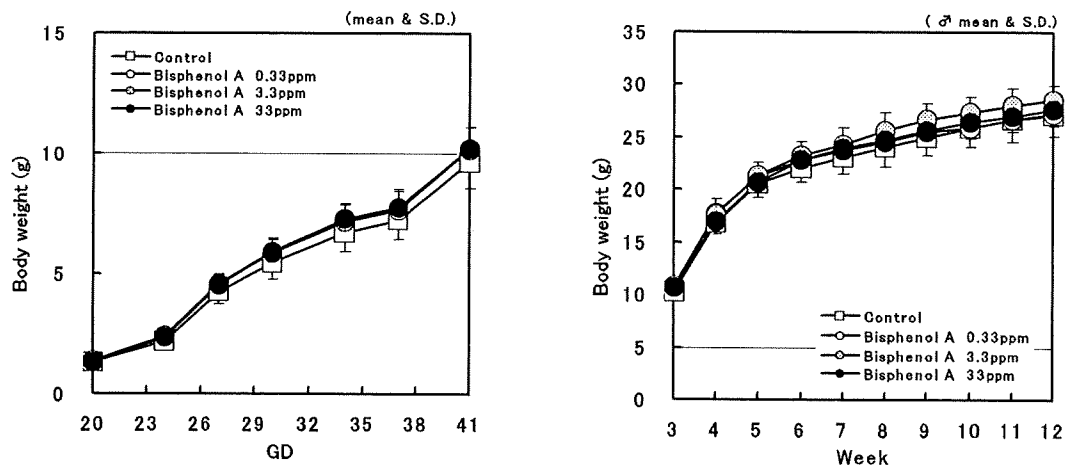


Fig. 13 授乳期の仔マウス（雌雄）の体重変化（左）及び離乳後の仔マウス（雄）の体重変化（右）BPAの影響

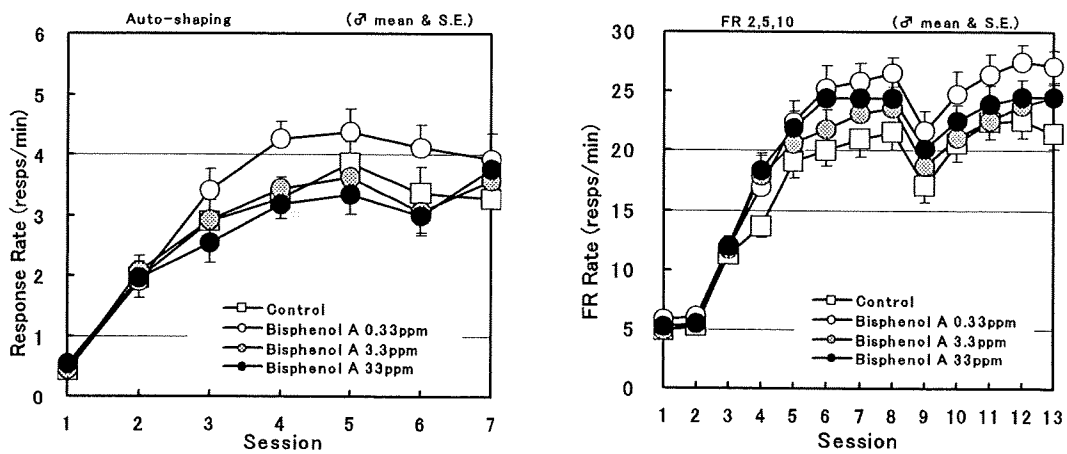


Fig. 14 マウスの自動反応形成スケジュール訓練時（左）及び定率強化スケジュール訓練時（右）の反応率の変化とBPAの影響

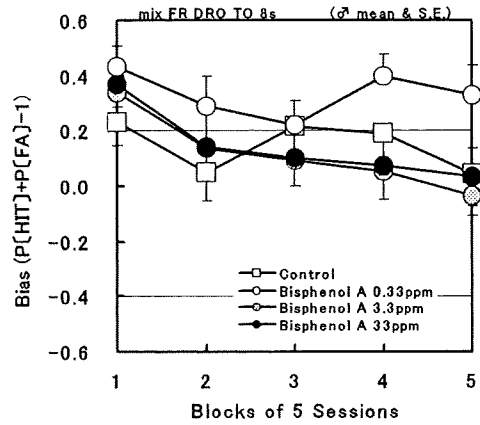
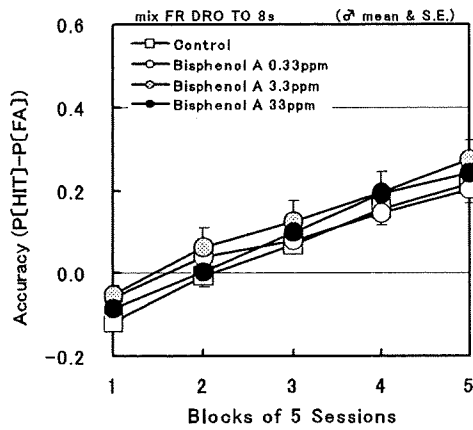


Fig. 15 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO 8s スケジュール訓練第1段階 (固定長タイムアウト 8 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

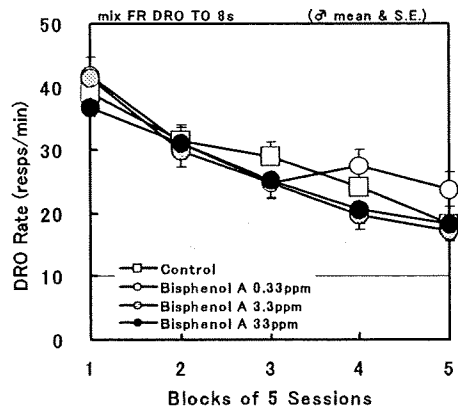
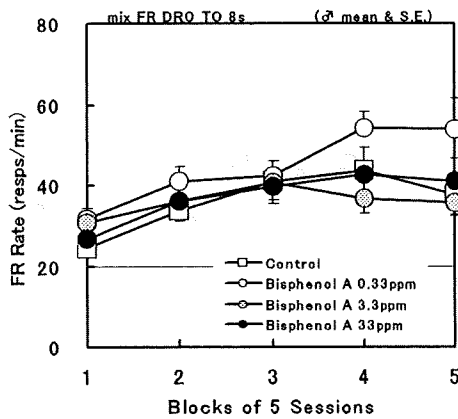


Fig. 16 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO 8s スケジュール訓練第1段階 (固定長タイムアウト 8 秒) における FR 反応率 (左) 及び DRO 反応率 (右) の変化と BPA の影響

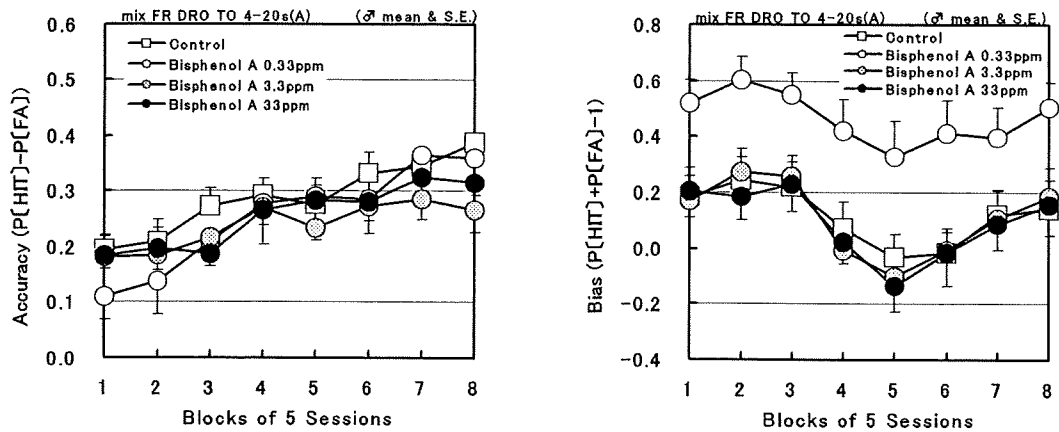


Fig. 17 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 2 段階 (変動タイムアウト上昇系列 4 - 20 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

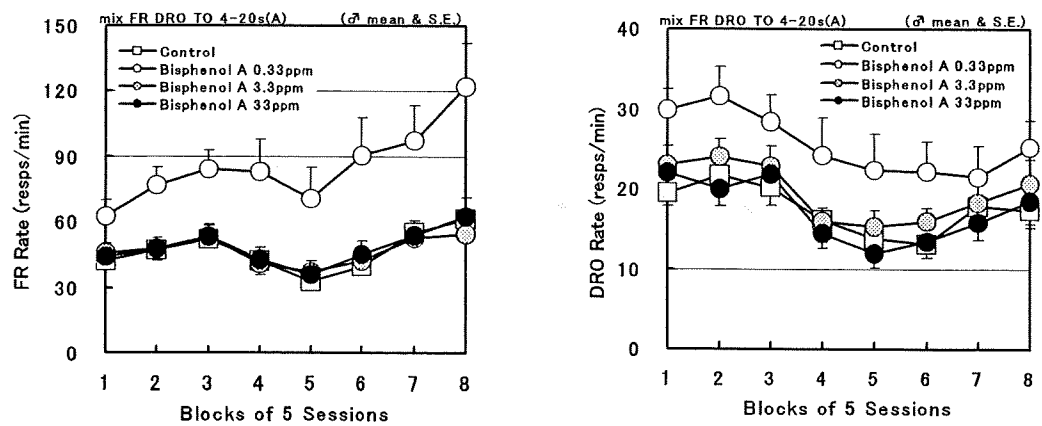


Fig. 18 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 2 段階 (変動タイムアウト上昇系列 4 - 20 秒) における FR 反応率(左)及び DRO 反応率(右) の変化と BPA の影響

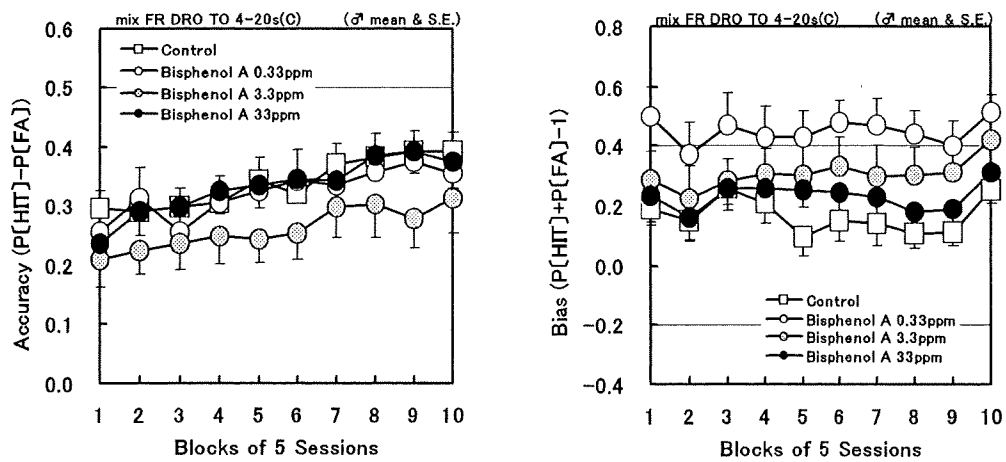


Fig. 19 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 3 段階 (変動タイムアウト上下系列 4 - 20 秒) における Accuracy (左) 及び Bias (右) の変化と BPA の影響

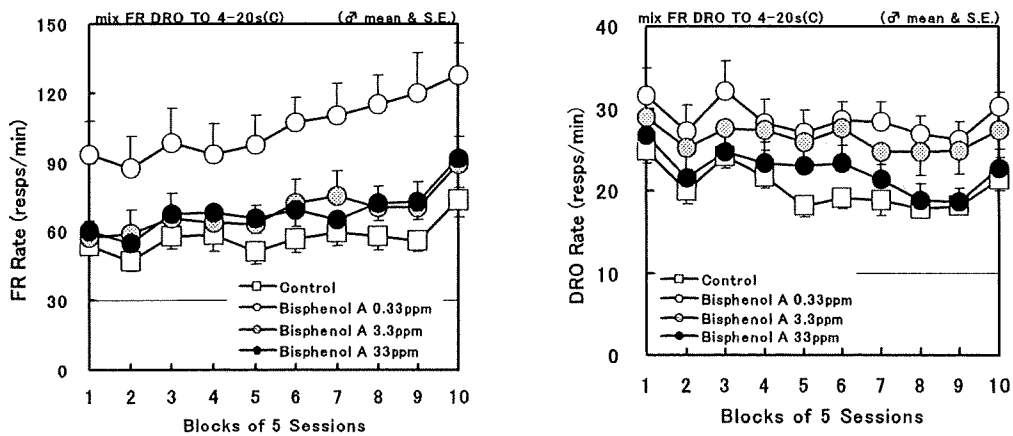


Fig. 20 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第 3 段階 (変動タイムアウト上下系列 4 - 20 秒) における FR 反応率(左)及び DRO 反応率(右) の変化と BPA の影響

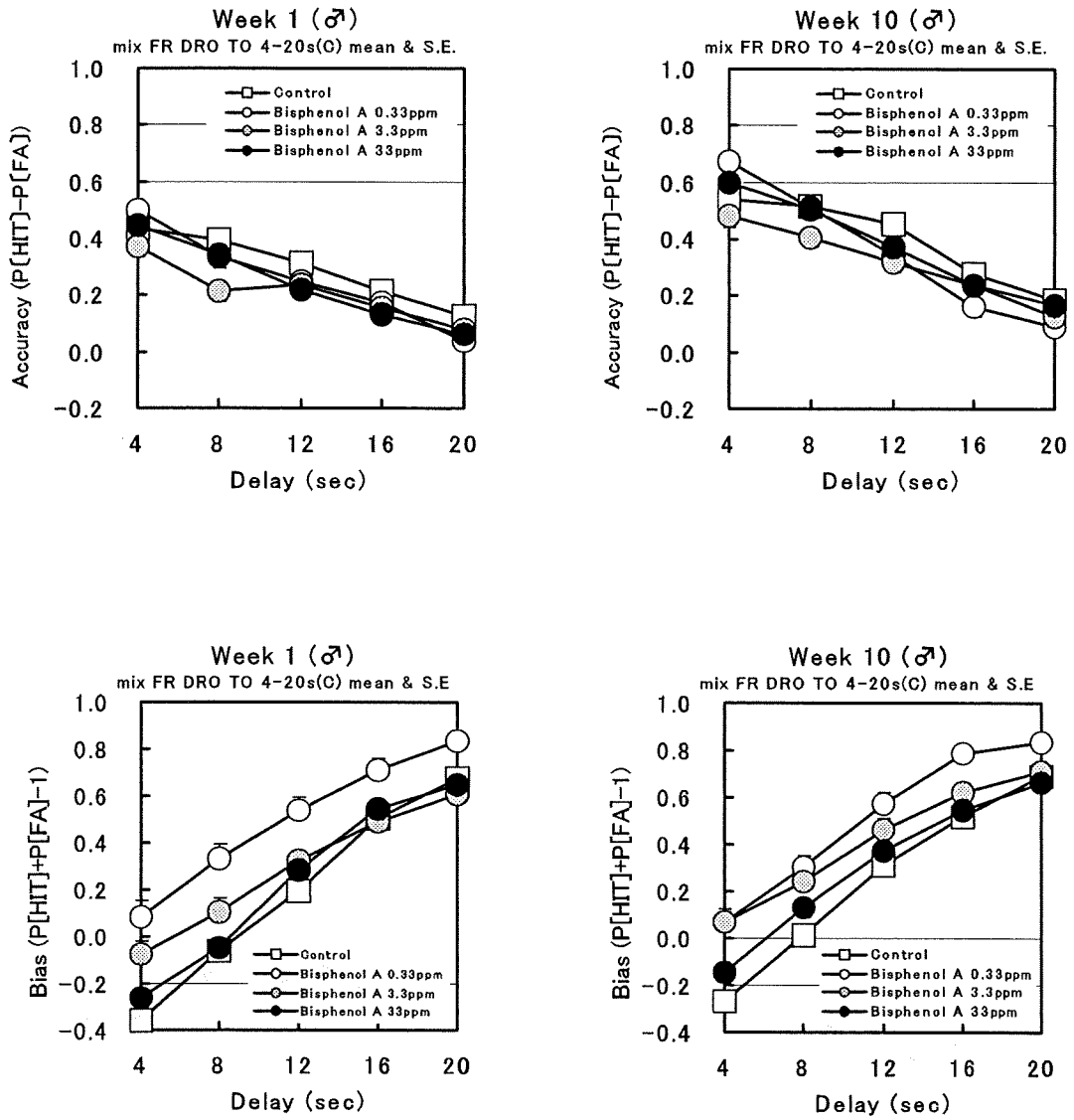


Fig. 21 マウスの Alternating Mix FR 10 DRO 10s with TO スケジュール訓練第3段階 (タイムアウト長上下変動条件) 訓練 1 週目 (左) と 10 週目 (右) における Delay-Accuracy 曲線 (上) 及び Delay-Bias 曲線 (下) と BPA の影響