

怖記憶テストで観察された Freezing 率の低下は海馬の機能異常によるものであることが示唆された。

恐怖記憶の形成には、記憶機能と情動機能の両方が必要であることや、音依存的恐怖記憶の形成や保持に海馬は重要ではないと考えられており (Phillips and LeDoux, 1992), 海馬以外の脳領域も TCDD 曝露による影響を受けていると考えられる。一般に音依存的恐怖記憶の形成には扁桃体 (特に NMDA 受容体) が重要な役割を果たしていることが知られていることから (LeDoux, 1995; Fendt and Fanselow, 1999), TCDD 曝露によって海馬だけでなく扁桃体の NMDA 受容体も影響を受け、それによって音依存的恐怖記憶テストにおいて Freezing 率の低下が生じたと考えられる。しかしながら、TCDD 曝露による扁桃体への影響についてはほとんど検討がなされていない。したがって、TCDD 曝露による扁桃体への影響、さらには情動機能への影響について明らかにするために今後更なる検討が必要である。

TBDD 曝露による毒性は TCDD と同程度であることが示唆されてきたものの (Ivens et al., 1992; Weber and Greim, 1997; Van den Berg et al., 2006; Ohbayashi et al., 2007; Samara et al., 2009), TBDD の胎仔期・授乳期曝露による発達神経毒性に関しては、これまで報告がほとんどなされていないため、脳機能にどのよう

な影響があるかについてはよく分かっていない。しかしながら本研究で得られた、TBDD の胎仔期・授乳期曝露によって文脈依存的・音依存的恐怖記憶テストにおける Freezing 率が TCDD 曝露群と同程度まで低下するという結果から、TBDD の胎仔期・授乳期曝露によっても TCDD と同様の発達神経毒性影響が顕れる可能性が示唆された。

E 参考文献

Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 2009;89:121–45.

Ao K, Suzuki T, Murai H, Matsumoto M, Nagai H, Miyamoto Y, et al. Comparison of immunotoxicity among tetrachloro-, pentachloro-, tetrabromo- and pentabromodibenzo-*p*-dioxins in mice. *Toxicology* 2009;256:25–31.

Cain DP. LTP, NMDA, genes and learning. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:235–42.

Collingridge GL, Bliss TV. Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci* 1995;18:54–6.

Darras VM. Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone

- signalling in the developing brain. *Cerebellum* 2008;7:26–37.
- Diliberto JJ, Kedderis LB, Jackson JA, Birnbaum LS. Effects of dose and routes of exposure on the disposition of 2,3,7,8-[3H]tetrabromodibenzo-*p*-dioxin (TBDD) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;120:315–26.
- Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:743–60.
- Guruge KS, Yamanaka N, Hasegawa J, Miyazaki S. Differential induction of cytochrome P450 1A1 and 1B1 mRNA in primary cultured bovine hepatocytes treated with TCDD, PBDD/Fs and feed ingredients. *Toxicol Lett* 2009;185:193–6.
- Hood DB, Woods L, Brown L, Johnson S, Ebner FF. Gestational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure effects on sensory cortex function. *NeuroToxicology* 2006; 27:1032–42.
- Ivens IA, Löser E, Rinke M, Schmidt U, Neupert M. Toxicity of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-*p*-dioxin in rats after single oral administration. *Toxicology* 1992;73:53–69.
- Josselyn SA, Kida S, Silva AJ. Inducible repression of CREB function disrupts amygdaladependent memory. *Neurobiol Learn Mem* 2004;82:159–63.
- Takeyama M, Sone H, Tohyama C. Changes in expression of NMDA receptor subunit mRNA by perinatal exposure to dioxin. *Neuroreport* 2001;12:4009–12.
- Takeyama M, Tohyama C. Developmental neurotoxicity of dioxin and its related compounds. *Ind Health* 2003;41:215–30.
- LeDoux JE. Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol* 1995;46:209–35.
- Mitsui T, Sugiyama N, Maeda S, Tohyama C, Arita J. Perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin suppresses contextual fear conditioning-accompanied activation of cyclic AMP response element-binding protein in the hippocampal CA1 region of male rats. *Neurosci Lett*

2006;398:206–10.

Morris RG, Davis S, Butcher SP. Hippocampal synaptic plasticity and NMDA receptors: a role in information storage? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1990;329:187–204.

Nayyar T, Wu J, Hood DB. Downregulation of hippocampal NMDA receptor expression by prenatal exposure to dioxin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49:1357–62.

Ohbayashi H, Sasaki T, Matsumoto M, Noguchi T, Yamazaki K, Aiso S, et al. Dose- and time-dependent effects of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-*p*-dioxin on rat liver. *J Toxicol Sci* 2007;32:47–56.

Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992; 106:274–85.

Samara F, Gullett BK, Harrison RO, Chu A, Clark GC. Determination of relative assay response factors for toxic chlorinated and brominated dioxins/furans using an enzyme

immunoassay (EIA) and a chemically-activated luciferase gene expression cell bioassay (CALUX). *Environ Int* 2009;35:588–93.

Van den Berg M, Birnbaum L, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006;93:223–41.

Weber LWD, Greim H. The toxicity of brominated and mixed-halogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans: an overview. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:195–215.

F. 図の説明

図1 条件づけセッションにおける電撃を与えた後の各群の Freezing 率の変化. Control, コーン油投与群; TC3.0, 3.0 mg/kg TCDD 曝露群; TB3.0, 3.0 mg/kg TBDD 曝露群. エラーバーは SEM.

図2 文脈依存的恐怖記憶テストにおける各群の Freezing 率の変化. Control, コーン油投与群; TC3.0, 3.0 mg/kg TCDD 曝露群; TB3.0, 3.0

mg/kg TBDD 曝露群. エラーバーは SEM.

図 3 音依存的恐怖記憶テストにおける各群の Freezing 率の変化. Control, コーン油投与群 ; TC3.0, 3.0 mg/kg TCDD 曝露群 ; TB3.0, 3.0 mg/kg TBDD 曝露群. エラーバーは SEM.

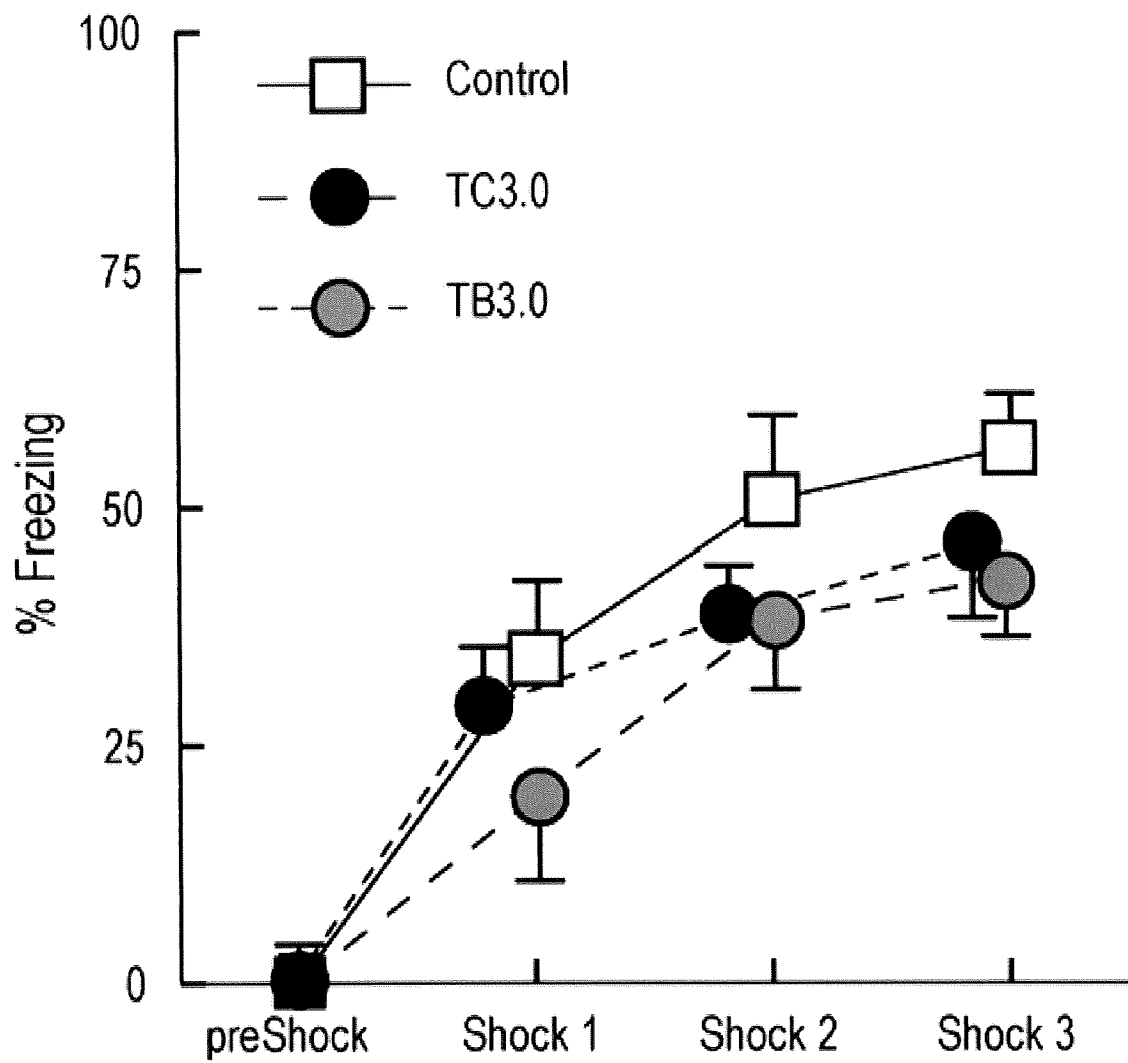


图 1.

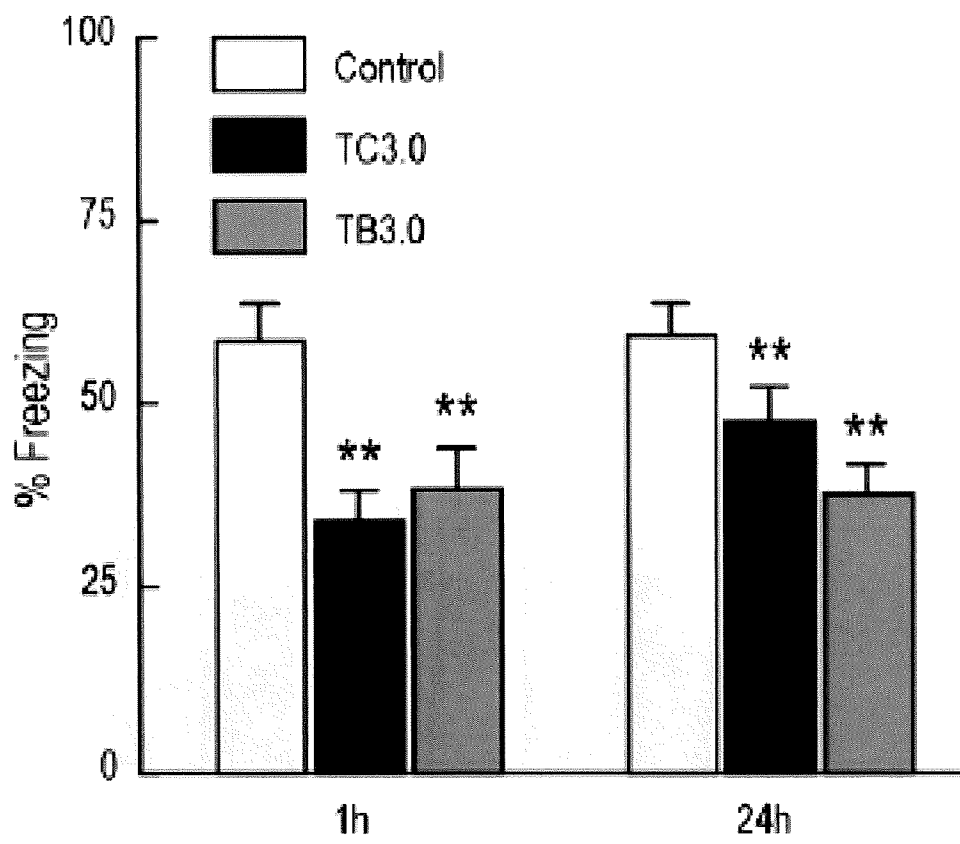


图 2

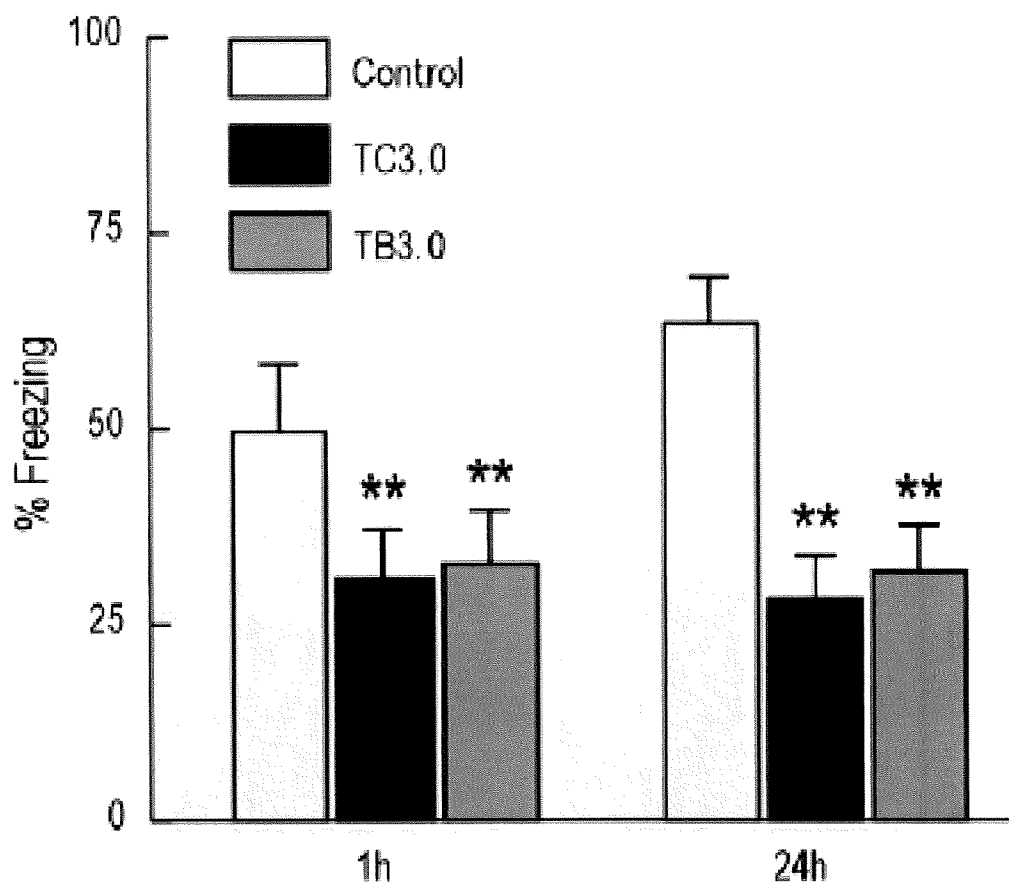


图 3

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

ニューロンの細胞骨格関連分子群の発現を指標にした発達期ダイオキシン曝露
の後発影響評価

塚原 伸治

埼玉大学大学院 理工学研究科 准教授

研究要旨

ダイオキシンの発達期曝露は成熟個体の記憶・学習や情動に関する機能に影響を及ぼすことが指摘されている。しかし、発達期に曝露したダイオキシンの後発影響がどのようにして引き起こされるのかは明らかでない。本研究では、脳機能に及ぼす発達期ダイオキシン曝露の後発影響の原因究明と分子レベルでの神経毒性評価に有効なマーカー検索を目的にして、記憶・学習や情動に関与する海馬と扁桃体におけるニューロンの細胞骨格関連分子群の発現に対する発達期ダイオキシン曝露の影響について検討した。TCDD を妊娠 12.5 日目に単回経口投与した母マウスから生まれた仔マウスの海馬および扁桃体を成熟期に採取した。採取した海馬あるいは扁桃体に含まれるニューロンの細胞骨格関連分子（チュブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H、アクチン）の mRNA 発現レベルをリアルタイム PCR 法により解析した。その結果、TCDD 曝露群の雄マウスの扁桃体におけるタウ、MAP2 およびニューロフィラメント-L の mRNA 発現レベルは対照群に比べて有意に増加したが、海馬のタウおよび MAP2 に対する影響はみられなかった。一方、雄マウスの海馬におけるチュブリンとニューロフィラメント-H の mRNA 発現量は、TCDD 曝露により有意に増加した。雌マウスの海馬および扁桃体における細胞骨格関連分子の mRNA 発現レベルに対する発達期 TCDD 曝露の影響はみとめられなかった。以上の結果から、発達期に曝露した TCDD は成熟した雄マウスのニューロンの細胞骨格に影響を及ぼすことが示唆された。また、その影響は海馬と扁桃体で異なるという領域特性と性差があることも明らかになった。

A 研究目的

TCDD の発達期曝露は成熟期での記憶学習機能に影響を及ぼすことが

知られている。サルやラットでは、視覚弁別課題の逆転学習における成績が発達期に曝露した TCDD により低

下することが報告されている (Schantz et al., 1989; Seo et al., 1999)。一方、雄ラットの放射状迷路課題における学習成績は TCDD の発達期曝露により向上することも知られている (Seo et al., 1999)。また、妊娠 15 日目に TCDD を経口投与したマウスより産出された雄仔マウスでは、成熟期における恐怖条件付け文脈学習でのすくみ反応が低下することが報告されている (Mitsui et al., 2006)。これらの報告から、TCDD の発達期曝露が脳の発達に影響を及ぼし、成熟期において海馬や扁桃体などが関与する記憶・学習や情動の機能を変容させていると考えられる。しかしながら、その影響のメカニズムについては不明な点が多く残されている。

脳を構成する組織構造の基本単位はニューロンである。したがって、曝露した化学物質の神経毒性はニューロンの変性や死を引き起こすことで顕れる。ニューロンは他の細胞とは異なる特長として多数の神経突起を有している。脳の発達過程において、神経突起は細胞体より伸長して、シナプスを形成し、脳機能の構造基盤になる神経回路を形成する。これまでは、社会生活に影響する疾患である自閉症などの高次認知機能障害は脳の構造的変化はないとされてきたが、近年では、神経突起の形態などニューロンの微細構造が健常者とは異なることが報告され注目を集めている (Persico and Bourgeron, 2006)。

神経突起は細胞骨格により構築される。神経突起構築に重要な細胞骨格には、微小管、マイクロフィラメントおよびニューロフィラメントがある (図 1)。微小管を構成する分子はチューブリンであり、微小管関連タンパク質 (MAP) が微小管同士を固定する。また、軸索内の病的に変化した MAP はタウと呼ばれ、アルツハイマー病に伴う認知症に関係すると考えられている (Vickers et al., 1994)。マイクロフィラメントの構成分子はアクチンであり、ニューロフィラメントには分子量の違いによりニューロフィラメント-L, -M, -H の 3 つに分類される。このようなニューロンの細胞骨格の関連分子群の発現変化は神経突起構築の変化を引き起こし、ひいては脳機能の変容を生じさせる可能性がある。

本研究では、マウスの海馬および扁桃体におけるニューロンの細胞骨格関連分子群の発現に対する発達期 TCDD 曝露による影響を検証し、ニューロンの神経突起構築に及ぼす影響評価のための分子マーカー検索とその発現解析手法の確立を目的とした。

B 研究方法

1. 試験材料

純度 99.5% 以上の TCDD を Cambridge Isotope Laboratory より購入した。溶媒となるコーン油および N-ノナンはナカライテスク社製のものを用いた。

TCDD は 0.4% の N-ノナンを含んだコーン油に溶解した。

2. 実験動物および飼育条件

妊娠 5 日目の C57BL/6J 系メスマウス (クレアジャパン社) を、気温 22-24 度、湿度 30-60%，12 時間の明暗周期 (8:00-20:00 が明期) の条件下で個別に飼育した。餌および水は自由摂取とした。

3. 曝露方法

動物をコントロール群と TCDD 曝露群にランダムに振り分け、妊娠 12.5 日目に、コーン油 (N-ノナン 0.4% を含む) または TCDD を経口で単回投与した。

各群の子どもは生後 21 日目に離乳し、各腹から 1 匹ずつ取り出し、それぞれの群ごとに 4-5 匹で集団飼育した。

4. 組織試料の採取

安楽死したマウスの脳を摘出し、速やかに海馬および扁桃体の組織を採取した。扁桃体の組織試料を採取するため、視交叉を嘴側端にして厚さ 2 ミリの前額断脳スライスを作製した。その後、肉眼観察により脳スライスの視索、内包および脳梁を確認し、微小ナイフを用いて、これらの組織構造により内周される実質組織を切り出した。採取した海馬および扁桃体の組織試料は、RNA 抽出用バッファーで粉碎懸濁した。

5. 試料調製

海馬および扁桃体における細胞骨

格関連分子の mRNA 発現量を解析するため、採取した組織試料よりトータル RNA を抽出した。トータル RNA 抽出は、キアゲン社の RNeasy Mini kit を使用して、同キットのプロトコルに従って実施した。分光光度計を用いて抽出したトータル RNA 量を測定した後、トータル RNA 500 ng を使用して逆転写反応により cDNA を作製した。逆転写反応には、TaKaRa 社の TaKaRa PrimeScript RT reagent kit を使用した。

6. mRNA 発現量の解析

海馬および扁桃体におけるニューロンの細胞骨格関連分子の発現に対する TCDD の影響を検証するため、チューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H、アクチンおよびハウスキーピング遺伝子である GAPDH の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により解析した。リアルタイム PCR による解析は、SYBR Green I を検出試薬としたインターカレーター法によりおこなった。解析試料の cDNA (100 ng)、特異遺伝子のプライマー (200 nM) および SYBR Premix Ex Taq (TaKaRa 社) を含む反応溶液 (20 μ l) を調製し、ロッシュ社製ライトサイクラー ST300 を用いてリアルタイム PCR をおこなった。標準試料として、各試料の cDNA を等量混合し、段階希釈したものを使用した。解析対象にした各種特異遺伝子のプライマー塩基配列を表 1 に示す。反応条件は、初期変性 (95C、10 秒)、PCR 反応 (95C、5 秒

→60C、20 秒：50 サイクル) とした。PCR 反応終了後、融解曲線分析をおこない、増幅産物の均一性を確認した。各試料中のチューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H およびアクチンの mRNA 発現量は、同一試料中の GAPDH の mRNA 発現量で除算して、レベル補正值を求めた。

7. データ解析

各性別の海馬および扁桃体におけるチューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H およびアクチンの mRNA 発現レベルに対する TCDD 曝露の影響は、t-検定法を用いて解析した。

C 研究結果

TCDD 曝露群の雄マウスの海馬におけるチューブリンおよびニューロフィラメント-H の mRNA 発現レベルは、対照群の発現レベルに比べて、有意に ($p < 0.05$) 高かった (図 2)。しかし、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M およびアクチンの mRNA 発現レベルには、TCDD 曝露群と対照群との間に有意な違いはみとめられなかった (図 2)。一方、雄マウスとは異なり、雌マウスの海馬におけるチューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H およびアクチンの mRNA 発現レベルは TCDD 曝露によって変化しなかった (図 3)。

TCDD 曝露群における雄マウスの扁桃体の MAP2、タウおよびニューロ

フィラメント-L の mRNA 発現レベルは対照群に比べて有意に ($p < 0.05$) 高くなっていた (図 4)。しかし、チューブリン、ニューロフィラメント-M, -H およびアクチンの mRNA 発現レベルは TCDD 曝露の影響を受けなかった (図 4)。

雌マウスの扁桃体におけるチューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H およびアクチンの mRNA 発現レベルは、TCDD 曝露群と対照群との間に有意差はみとめられなかった (図 5)。

D 考察

本研究の解析結果では、雄マウスの海馬におけるチューブリンおよびニューロフィラメント-H の mRNA 発現レベルは TCDD 曝露により増加した。これに反して、雄マウスの扁桃体におけるチューブリンおよびニューロフィラメント-H の mRNA 発現レベルは TCDD 曝露により影響を受けなかった。しかし、雄マウスの扁桃体における MAP2、タウおよびニューロフィラメント-L の mRNA 発現量は TCDD 曝露によって有意に増加した。これらの結果は、発達期に曝露した TCDD が海馬と扁桃体のニューロンの神経突起構築に対して後発影響を及ぼす可能性があることを示唆している。また、これらの結果は、分子レベルでのニューロンの細胞骨格に対する発達期 TCDD 曝露の後発影響には、海馬と扁桃体との間で異なるという領域特異

性があることを示している。しかし、雄マウスの海馬と扁桃体ともにマイクロフィラメントの構成分子であるアクチンの mRNA 発現に対する発達期 TCDD 曝露の影響はみとめられなかったのに対して、微小管の構成や機能調節に関わる分子群とニューロフィラメントには影響を及ぼすという共通性もみられた。

雄マウスの海馬や扁桃体におけるニューロンの細胞骨格は発達期の TCDD 曝露による影響を受けることが示されたが、雌マウスの海馬と扁桃体では、チューブリン、MAP2、タウ、ニューロフィラメント-L, -M, -H およびアクチンの mRNA 発現レベルは TCDD 曝露によって変化しなかった。このことは、TCDD 曝露による影響には性差が生じていることを示している。発達期の TCDD 曝露による記憶学習機能への影響は雌よりも雄において顕著であることが報告されており (Seo et al., 1999; Mitsui et al., 2006)、本研究の結果で示された海馬におけるチューブリンとニューロフィラメント-H の発現に対する TCDD 曝露の影響の性差が、記憶学習機能に対する曝露影響の性差の一原因である可能性があると考えられる。

E 結論

TCDD の発達期曝露は、成熟マウスの海馬と扁桃体におけるニューロン細胞骨格関連分子群の mRNA 発現に影響を及ぼすことが明らかになった。

また、この影響には領域特性や性差があることも示された。本研究の解析で検討した細胞骨格関連分子群はニューロンの神経突起構築に関わるものであり、化学物質の神経毒性を評価する上で、これら分子群の mRNA 発現は有効な評価指標になると考えられる。

F 参考文献

- Schantz SL and Bowman RE (1989) Learning in monkeys exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.*, 11, 13-19.
- Seo BW, Sparks AJ, Medora K, Amin S, Schantz SL (1999) Learning and memory in rats gestationally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.*, 21, 231-239.
- Mitsui T, Sugiyama N, Maeda S, Tohyama C, Arita J (2006) Perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin suppresses contextual fear conditioning-accompanied activation of cyclic AMP response element-binding protein in the hippocampal CA1 region of male rats. *Neurosci. Lett.*, 398, 206-210.

Persico AM, and Bourgeron T (2006)
Searching for ways out of the autism
maze: genetic, epigenetic and
environmental clues. Trends Neurosci. 29,
349-358.

Vickers JC, Riederer BM, Marugg RA,
Buée-Scherrer V, Buée L, Delacourte A,
Morrison JH (1994) Alterations in
neurofilament protein immunoreactivity
in human hippocampal neurons related to
normal aging and Alzheimer's disease.
Neuroscience. 62, 1-13.

Sul D, Kim HS, Cho EK, Lee M, Kim HS,
Jung WW, Hwang KW, Park SY (2009)
2,3,7,8-TCDD neurotoxicity in
neuroblastoma cells is caused by
increased oxidative stress, intracellular
calcium levels, and tau phosphorylation.
Toxicology, 255, 65-71.

G. 健康危険情報 特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案取得

特に無し

3. その他

特に無し

I. 図の説明

図1. ニューロンの細胞骨格の構成
要素(微小管、ニューロフィラメント、
マイクロフィラメント)

図2. 雄マウスの海馬におけるニュー
ロンの細胞骨格関連分子の mRNA
発現レベルに対する TCDD 曝露の影
響。*, 有意差あり ($p < 0.05$)。

図3. 雌マウスの海馬におけるニュー
ロンの細胞骨格関連分子の mRNA
発現レベルに対する TCDD 曝露の影
響。

図4. 雄マウスの扁桃体におけるニュー
ロンの細胞骨格関連分子の
mRNA 発現レベルに対する TCDD 曝
露の影響。*, 有意差あり ($p < 0.05$)。

図5. 雌マウスの扁桃体におけるニュー
ロンの細胞骨格関連分子の
mRNA 発現レベルに対する TCDD 曝
露の影響。

表1. リアルタイムPCRに使用したプライマーの塩基配列

標的遺伝子	Fプライマー (5' to 3')	Rプライマー (5' to 3')	NCBI 参照配列
チューブリン	CATCAGCAAGATCCGGG	CAGTAGGTCTCATCCGTGT	NM_011655
タウ	GCCCAGGGCTACCTATT	CAAGGACAGGAAGTGG	NM_001038609 NM_010838
MAP2	CTCTTTCTCTGAATAGCTCCATC	GGGTACGTGAAGAGTAGCTTG	NM_001039934 NM_008632
ニューロフィラメント-L	AGGAAGACACCAAGAATCTGAA	TTAATTTGTATAGGATCTGGAAGTCAACTG	NM_010910
ニューロフィラメント-M	AGGAGGAAGATGAAGGTGT	CCTCAACCTTTCCTCAAT	NM_008691
ニューロフィラメント-H	CCTCCATATCCACGCACAT	TCTTCTGCTTCTTCTCCTTCCTGA	NM_010904
アクチン	CAATGAGCTGCGTGTGG	GACAGCACAGCCTGGA	NM_007393
GAPDH	CACTGCCACCCAGAAGA	TCCACGACGGACACATT	NM_008084

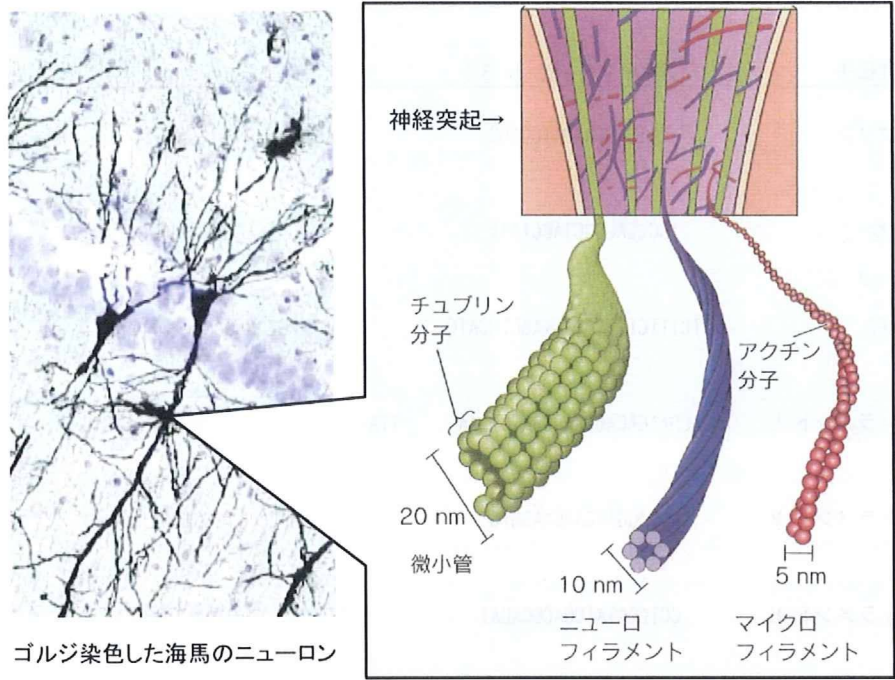


図 1

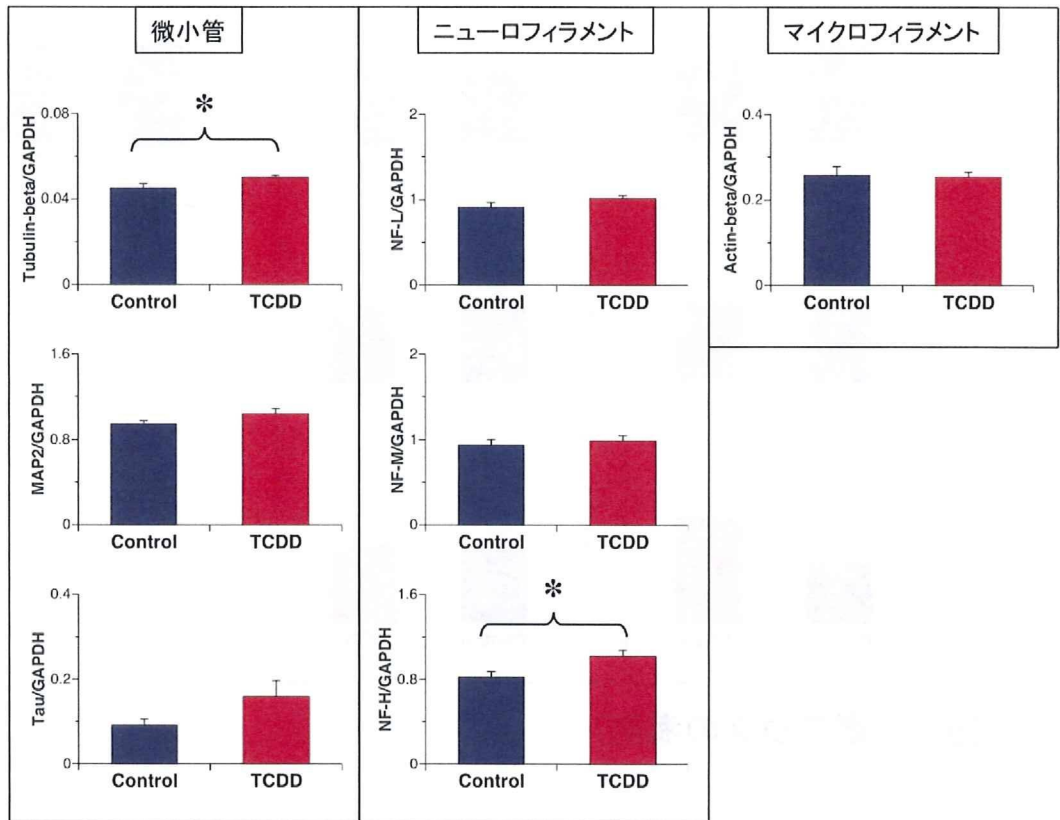


図2 (雄マウスの海馬)

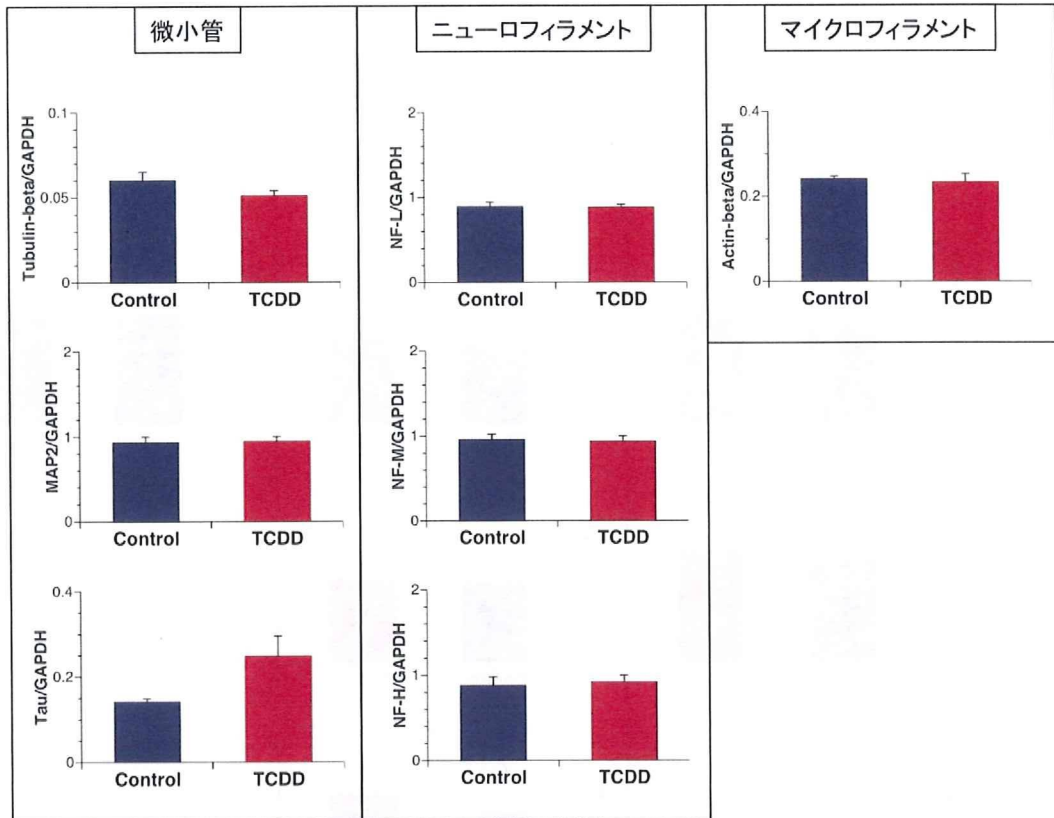


図3 (雌マウスの海馬)

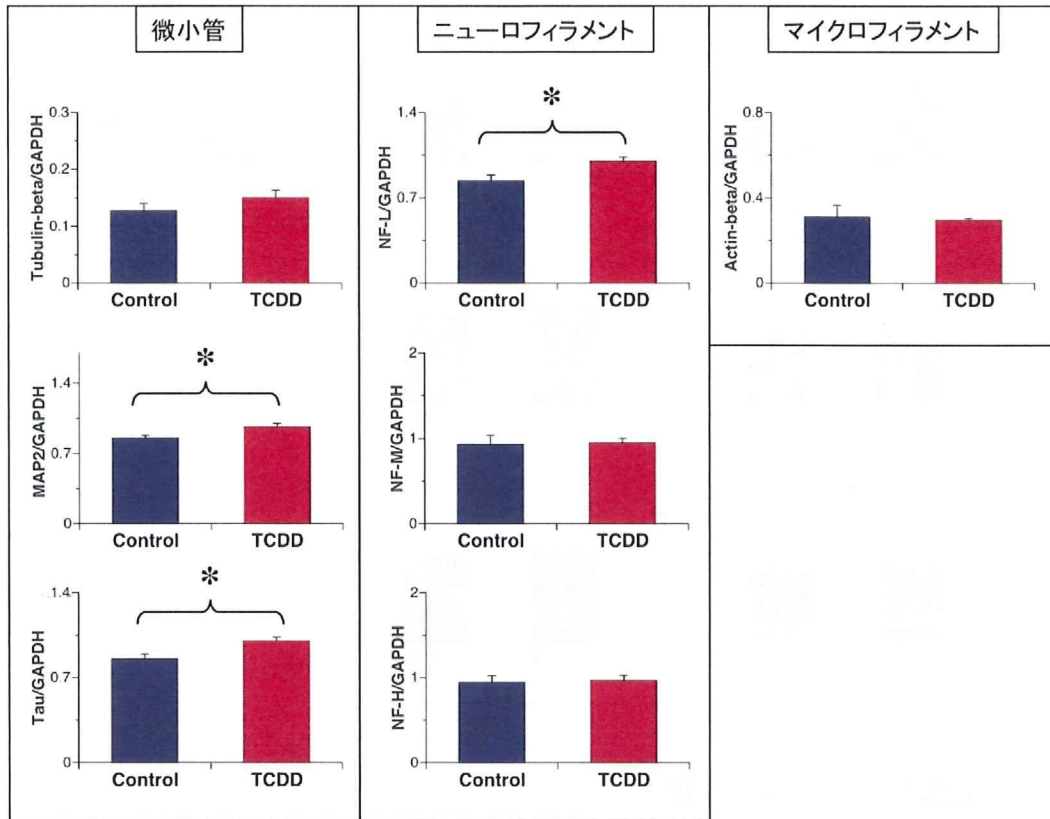


図 4 (雄マウスの扁桃体)

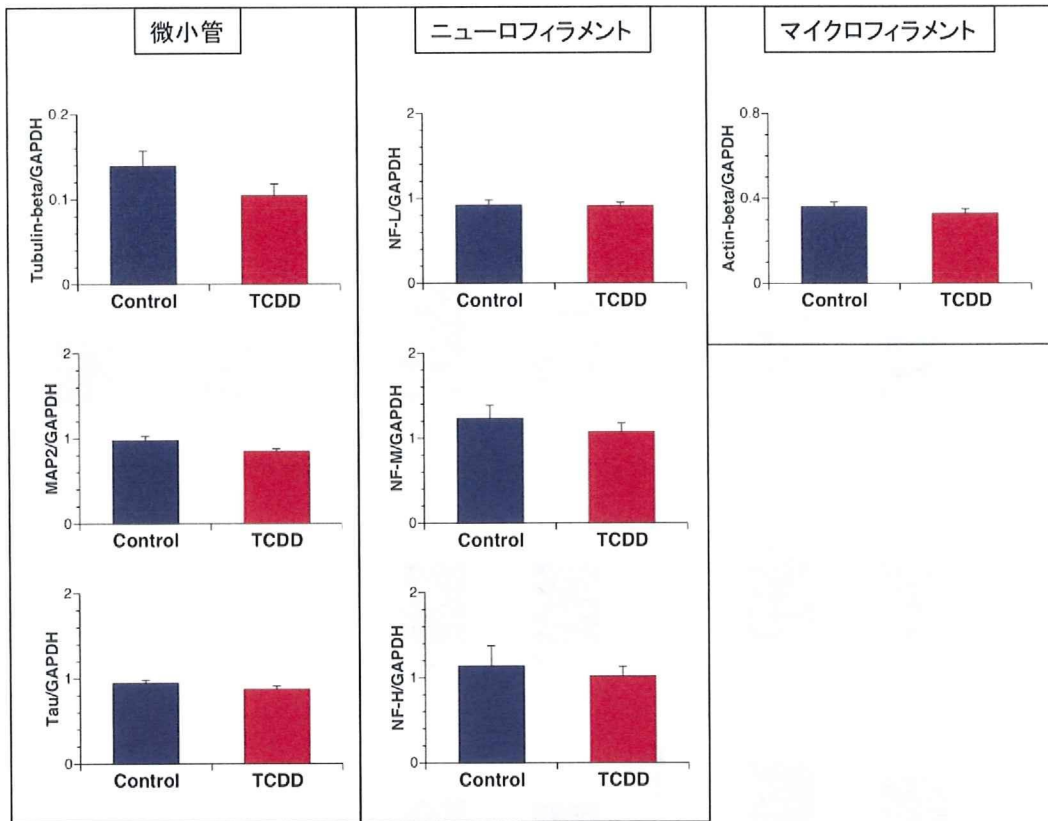


図5 (雌マウスの扁桃体)

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

大脳皮質依存性の学習試験の構築に関する研究

研究代表者 掛山 正心

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 助教

研究要旨

われわれはこれまでに、イベント・アリーナ装置における Flavor Map 法を確立し、ラットにおける対連合学習を数週間で成立させることに成功した。そして昨年度、Flavor Map 試験時の神経活動依存的蛋白の発現を組織学的に解析し、Flavor Map 試験が確かに大脳新皮質依存性の学習課題であることを確認した。本年度は未処理の動物を新たに用意し、schema 依存性の記憶の符号化、固定、想起の各ステージにおける免疫組織学的解析を詳細に行った。結果、形成には海馬が、固定と想起には前頭葉皮質が重要な働きをもつことが示唆された。

研究協力者

Richard Morris (エジンバラ大学)

Dorothy Tse (エジンバラ大学)

竹内倫徳 (エジンバラ大学)

宮崎航 (東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター)

同様の考え方をもって脳の進化を考えると、より高次の機能ほど系統発生的に新しいと言え、我々は次のような仮説をたてた。すなわち、生命維持にかかわるような系統発生的に古い脳機能は代償機構などで強く守られているが、より新しい高次の脳機能は外的環境の影響を受けやすい、というものである。そこで、より高次の脳機能を科学的に評価することを目指し、学習行動試験法の確立を進め、イベント・アリーナ装置における Flavor Map 試験を確立し、ラットにおける対連合学習を数週間で確立させることに世界で初めて成功した(Kakeyama et al.

A 研究目的

発達期の脳は脆弱であり、化学物質の影響を受けやすいことが懸念され、事実動物実験や疫学調査でも、母体に影響が現れない程度の曝露量であっても、子に移行した微量の化学物質が深刻な影響を与えることが指摘されている (Kakeyama and Tohyama 2003)。