

期待される成果

本研究により従来の神経毒性試験法では検出が困難であった
遅発性の情動認知行動異常の高精度なリスク評価が
普遍性を持って実施可能となり、行政対応に必須の
バリデーションに耐えるガイドラインの作成が期待できる。

行動解析については、東北大、国立衛生研、九州大の3カ所で
同一機器・プログラムで遂行し、バリデーションに耐えうるものとする。

本研究成果は、内外の情報を適切に考慮しつつ、国際的に通
用しうる体系的・総合的な評価手法としての提案を目指しており、
具体的にはOECDへの提案を通じての国際貢献も期待できる。

XIV-ICT 2016, Mexico シンポジウムにて、
ネオニコチノイド系農薬による神経行動毒性発現について発表予定である。

別添 4

Ⅱ. 分担研究報告書

H27 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-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の
誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究
(H27-化学-一般-007)

分担研究課題：幼若期ネオニコチノイド暴露による行動毒性

研究代表者：種村 健太郎（東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学分野・教授）

【研究要旨】

本研究は、発生発達期における化学物質の低用量暴露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について、定量性をもって捕捉し、毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し、もって行政施策へ反映することを目的とする。

平成27年度は、ネオニコチノイド系農薬であるアセタミプリドとイミダクロプリドを生後2週齢および生後10週齢のマウスに投与し、生後12-13週齢に情動認知行動解析を行った。その結果、幼若期投与による学習記憶異常の誘発が認められた。また、いずれも海馬において神経新生能が有意に低下していた（中嶋との共同研究）。さらに大脳、海馬における網羅的遺伝子発現解析に基づくパスウェイ解析を行った結果から、幼若期アセタミプリド投与群に髄鞘機能低下、軸索機能異常、神経保護作用低下が生じていることが示唆された（菅野、北嶋との共同研究）。

また、これまでにを行ったドーモイ酸、イボテン酸、有機リン農薬であるアセフェート等の発生発達期暴露により成熟期に誘発される行動解析結果と併せて、情動認知行動異常値を設定する検定項目として、オープンフィールド試験における総移動量と中央部滞在時間、条件付け学習記憶試験における短期記憶形成能と空間記憶能についての妥当性の検証を開始した。

A. 研究目的

先行研究（H20-化学-一般-009）にて、周産期マウスへの神経作動性化学物質の投与が、従来の神経毒性試験法では同定困難な情動認知行動異常を誘発することを明らかにし、その異常に対応する神経科学的物証を捉えた。次の研究（H23-化学-一般-004）では、それらが毒性指標として定量評価できることを示した。本研究は、先行研究を踏まえて発

生発達期における化学物質の低用量暴露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について、定量的に捕捉し、毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し、もって行政施策へ反映することを目的とする。これにより情動認知行動異常の高精度なリスク評価が普遍性を持って実施可能となり、行政対応に必須のバリデーションに耐え、国際的に通用しうる体系的・総合的な評価手法としてのガ

イドライン作成と、OECD への提案を通じての国際貢献を目指す。

尚、中枢神経系の発生発達に重要な役割を果たす神経可塑性の分子背景が各種の脳内伝達物質の適切な機能に深く依存しているという知見と、その機能の外的なかく乱が人の集団の情動認知機能異常を引き起こすという疫学的調査報告が有り、低用量の化学物質が胎児や小児に及ぼす中枢影響の毒性学的評価が問題となっている。この様な、低用量暴露の結果として成熟後に情動認知行動異常が顕在化するという毒性を評価するための動物試験は、従来は主観的な心理学的記述に終始する事が多く、行政対応への適用が困難であった。この為、普遍的、客観的、定量的、かつ高精度な情動認知行動異常リスクの評価系の作成が必要である。

H27 年度には、本分担研究として、ネオニコチノイド系農薬であるアセタミプリドとイミダクロプリドについて、幼若期マウスへの投与による成長後の成熟期の行動異常と、それと対応する神経科学的物証の収集を行うとともに、これまでに行ったドーモイ酸、イボテン酸、有機リン農薬であるアセフェート等の発生発達期暴露により成熟期に誘発される行動解析結果と併せて、情動認知行動異常値を設定する検定項目として、オープンフィールド試験における総移動量と中央部滞在時間、条件付け学習記憶試験における短期記憶形成能と空間記憶能についての妥当性の検証を開始した。

B. 研究方法

ネオニコチノイド系農薬としてアセタミプリドとイミダクロプリドを用いた。幼若期投与として生後 2 週齢を、成熟期投与として生後 11 週齢を設定し、雄マウスに対してゾンデを用いて、アセタミプリド (10mg/kg) またはイミダクロプリド (8mg/kg) を単回強制経口投与した (溶媒はコーンオイルを使用)。いずれのマウスも生後 4 週齢時に離乳させ、4 匹/ケ-

ジにて飼育した。溶媒投与群 (生後 2 および 11 週齢時にコーンオイルを強制経口投与した) とともに、生後 12-13 週齢時にオープンフィールド試験 (検定項目として、総移動量、中央部滞在率、総移動回数)、明暗往来試験 (検定項目として、明所滞在時間、明暗往来数、暗所滞在時間)、高架式十字迷路試験 (検定項目として、総移動量、オープンアーム滞在時間、総アーム選択数)、条件付け学習記憶試験 (検定項目として、学習度、場所連想記憶度、音連想記憶度)、プレパルス驚愕反応抑制試験 (検定項目として、120dB に対する 90、95、100dB のプレパルスによる驚愕反応抑制抑制度) からなるバッテリー式の行動解析を行った。

行動解析後のマウスについて、免疫組織化学解析、percellome 法による網羅的遺伝子発現解析 (大脳および海馬) を行った。さらに遺伝子発現解析結果に基づき Ingenuity Pathway Analysis にてパスウェイ解析を行った。

先行研究 「H20-化学一般-009」 および 「H23-化学一般-004」にて行ったドーモイ酸、イボテン酸、有機リン農薬であるアセフェート等の発生発達期暴露により成熟期に誘発される行動解析を元に、情動認知行動異常値を設定する検定項目として、オープンフィールド試験における総移動量と中央部滞在時間、条件付け学習記憶試験における短期記憶形成能と空間記憶能についての妥当性の検証を目的として、これまでの溶媒投与対象群マウス (生後 12-13 週齢) 300 匹の計測値との比較を行った。

C. 研究結果

バッテリー式の情動認知行動解析の結果、高架式十字迷路試験において、アセタミプリドの幼若期投与による不安関連行動の逸脱が認められるとともに条件付け学習記憶試験において、アセタミプリドおよびイミ

ダクロプリドの幼若期投与による学習記憶異常の誘発が認められた。さらに、神経新生マーカーを用いた免疫組織化学から、アセタミプリドおよびイミダクロプリドの幼若期投与群の海馬において神経新生能低下が示された。また、大脳、および海馬について網羅的遺伝子発現解析と、その解析結果に基づくパスウェイ解析から、幼若期アセタミプリド投与群に髄鞘機能低下、軸索機能異常、神経保護作用低下が生じていることが示唆された

これまでの研究から得られた溶媒投与対象群マウス（生後 12-13 週齢）300 匹についての、オープンフィールド試験における総移動量と中央部滞在時間、条件付け学習記憶試験における短期記憶形成能と空間記憶能について比較を行った結果、溶媒投与群の呈する解析値の幅が多く、異常「個体」値の設定には至らなかった。

D. 考察

ネオニコチノイド系農薬の発達期における化学物質暴露による成熟後の神経行動異常と、対応する神経科学的物証について、暴露による影響を効率良く、また高精度に、かつ定量的に捕捉することに成功していると考えられた。

化学物質の暴露影響評価は、一般に「群」間の比較に基づくものである。今回、300 匹分の溶媒投与群の行動解析結果を元に、異常「個体」値の設定を開始したが、溶媒投与群のそれぞれの個体の解析値が分散しているため、異常「個体」値の設定には至らなかった。今後、溶媒の種類や試行時期についても検討を加える必要があると考えられた。

E. 結論

ネオニコチノイド系農薬の発達期における化学物質暴露による成熟後の神経行動異

常と、対応する神経科学的物証について捕捉することに成功した。また、情動認知行動異常の基準値設定は、従来の「群」間の評価を中心に検討するとともに、「個体」値での評価も併行して検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K. Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. Stem Cell Reports. 2015 Dec 8;5(6):996-1009.

Yabusaki R, Iwano H, Tsushima S, Koike N, Ohtani N, Tanemura K, Inoue H, Yokota H. Weak activity of UDP-glucuronosyltransferase toward Bisphenol analogs in mouse perinatal development. J Vet Med Sci. 2015 Dec 1;77(11):1479-84.

Otaka K, Hiradate Y, Kobayashi N, Shirakata Y, Tanemura K. Distribution of the sex chromosome during mouse spermatogenesis in testis tissue sections. J Reprod Dev. 2015 Oct 21;61(5):375-81.

Nakano K, Nishio M, Kobayashi N, Hiradate Y, Hoshino Y, Sato E, Tanemura K.

Comparison of the effects of BPA and BPAF on oocyte spindle assembly and polar body release in mice. *Zygote*. 2015 Apr 30;1-9.

Ishikawa S, Hiraga K, Hiradate Y, Tanemura K. The effects analysis of two neonicotinoid insecticides on in vitro maturation of porcine oocytes using hanging drop monoculture method. *J Vet Med Sci*. 2015 Jun;77(6):725-8.

Ohtake J, Sakurai M, Hoshino Y, Tanemura K, Sato E. Expression of focal adhesion kinase in mouse cumulus-oocyte complexes, and effect of phosphorylation at Tyr397 on cumulus expansion. *Mol Reprod Dev*. 2015 Mar;82(3):218-31.

2. 学会発表

北嶋聡、種村健太郎、菅野純「医療現場への還元に向けた Pericellome Toxicogenomics による中枢神経毒性の動的バイオマーカー抽出研究」第 42 回日本毒性学会学術集会、2015 年 6 月（金沢市）

菅野純、種村健太郎「ヒトの急性中毒症状を動物実験で再現できるか-有機リン剤等暴露後の遅発性毒性の発現実験より-」第 37 回日本中毒学会学術集会、2015 年 7 月（和歌山市）

梅津康平、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「フローサイトメトリー分離によるウシ精子のレクチン結合様式への影響」第 65 回東北畜産学会、2015 年 8 月（仙台市）

関根雅史、小林記緒、白形芳樹、岡江寛明、樋浦仁、平舘裕希、原健士朗、有馬隆博、種村健太郎「バルプロ酸の利用によるマウ

ス精子エピゲノム改変誘導の試み」第 65 回東北畜産学会、2015 年 8 月（仙台市）

内藤秋、記緒、斉藤隼人、沼邊孝、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「受精能獲得に伴うブタ精子のヒストン H4 修飾様式の変化」第 65 回東北畜産学会、2015 年 8 月（仙台市）

小林記緒、白形芳樹、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「マウス精子における MeCP2 タンパクの発現解析」第 158 回日本獣医学会学術集会、2015 年 9 月（十和田市）

斉藤洋克、井上弘貴、小林記緒、白形芳樹、岡江弘明、樋浦仁、原健士朗、有馬隆博、種村健太郎「ビタミン E 欠乏給餌におけるマウス雄性生殖機能影響解析」第 158 回日本獣医学会学術集会、2015 年 9 月（十和田市）

内藤秋、白形芳樹、小林記緒、斉藤隼人、沼邊孝、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「ブタ精子におけるヒストン H4 の修飾動態解析」第 158 回日本獣医学会学術集会、2015 年 9 月（十和田市）

梅津康平、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「ウシ精子におけるレクチン結合様式」第 158 回日本獣医学会学術集会、2015 年 9 月（十和田市）

関根雅史、小林記緒、白形芳樹、岡江寛明、樋浦仁、平舘裕希、原健士朗、有馬隆博、種村健太郎「生体内におけるマウス精子エピゲノム改変の化学的誘導」第 158 回日本獣医学会学術集会、2015 年 9 月（十和田市）

原健士朗、種村健太郎、吉田松生「精細管基底区画における分化軸に沿った精原細胞の局在変化」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

平舘裕樹、井上弘貴、小倉淳郎、種村健太郎「マウス卵成熟過程における Tau の発現とリン酸化パターンの解析」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

井上弘貴、種村健太郎、小倉淳郎「H2B-eGFP+H2B- mcherry ダブル T G マウスを用いた F R E T 法の開発およびその初期胚クロマチン動態解析への試み」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

小林記緒、白形芳樹、平舘裕希、岡江寛明、樋浦仁、原健士朗、有馬隆博、種村健太郎「社会的生育環境要因が惹起する雄性生殖細胞系列および次世代へのエピジェネティック影響」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

白形芳樹、小林記緒、平舘裕希、岡江寛明、樋浦仁、原健士朗、有馬隆博、種村健太郎「低用量ビスフェノール類慢性暴露によるマウス雄性生殖細胞エピジェネティック修飾への影響解析」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

猪股大貢、原健士朗、種村健太郎「Hanging Drop 法を用いた体外成熟単培養系におけるマウス卵母細胞へのネオニコチノイド類暴露影響解析」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

斉藤洋克、植松未知、白形芳樹、原健士朗、種村健太郎「幼若期雄マウスへのペルメトリン投与による成熟期生殖機能影響解析」第 108 回日本繁殖生物学会大会、2015 年 9 月（宮崎市）

種村健太郎、古川祐介、斉藤洋克、白形芳樹、原健士朗、北嶋聡、菅野純「幼若期マウスへのネオニコチノイド系農薬投与に

よる神経行動毒性発現」第 18 回環境ホルモン学会、2015 年 12 月（下総市）

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

H27厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による
成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、
その毒性学的評価系構築に資する研究
(H27-化学-一般-007)

幼若期ネオニコチノイド投与による行動毒性

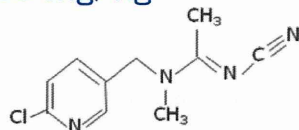
研究代表者

東北大学大学院農学研究科・動物生殖科学分野
教授 種村 健太郎

ネオニコチノイド系農薬による
中枢神経影響解析および生殖機能影響解析

	作用点	主な農薬
アセチルコリン	コリンエステラーゼ阻害	有機リン系・カーバメート系
	アセチルコリン受容体活性化	ネオニコチノイド系
	アセチルコリン受容体阻害	ネライストキシン系
GABA	GABA受容体拮抗	有機塩素系・フェニルピラゾール系
	GABA受容体作用	マクロライド系
セロトニン	セロトニン受容体作用	ピメロジン
神経軸索シグナル伝達阻害	ナトリウムチャネル開口時間延長	ピレスロイド系

10 mg/kg



物質名: アセタミプリド 英名: Acetamiprid(ACT)

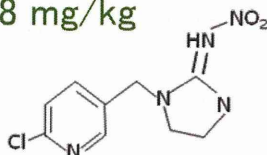
CAS No.: 135410-207 分子式・分子量:

$C_{10}H_{11}ClN_4=222.68$

純度: 98% メーカー: 和光純薬株式会社

カタログNo.: 099-03771

8 mg/kg



物質名: イミダクロプリド 英名: Imidacloprid(IM)

CAS No.: 117-81-7 分子式・分子量:

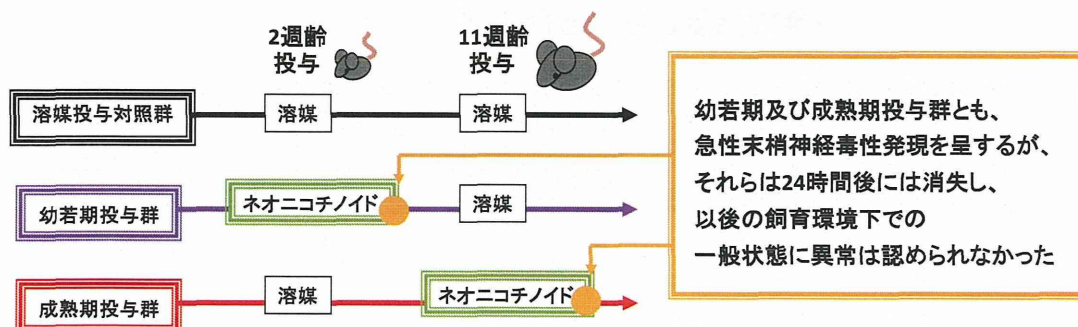
$C_9H_{10}ClN_5O_2=255.7$

純度: 98% メーカー: 和光純薬株式会社

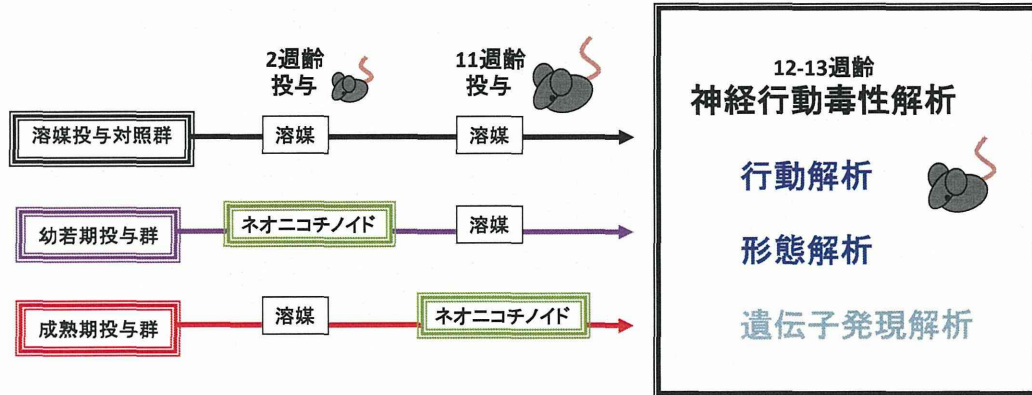
カタログNo.: 010-24541

溶媒はコーンオイル、ゾンデを用いた単回強制経口投与、
尚、急性参照用量(ARfD)も元に安全係数を100として用量設定を行った。

幼若期及び成熟期における ネオニコチノイド(ACT/IM)単回強制経口投与による 中枢影響解析



幼若期及び成熟期における ネオニコチノイド(ACT/IM)単回強制経口投与による 中枢影響解析

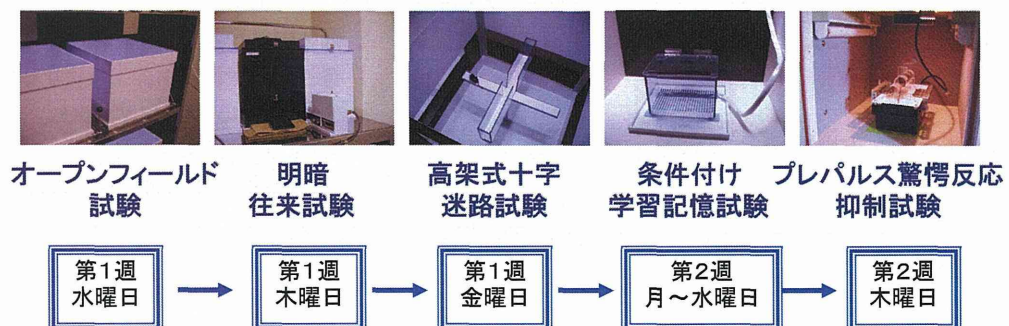


行動解析

遺伝子改変マウスの行動解析で実績があり、
比較的短時間で、判りやすい結果が得られる試験を選択した。

→化学物質による行動影響があるか？

→毒性発現と呼べる行動異常か？



オープンフィールド試験(OF)

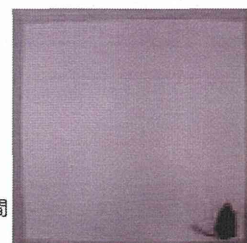


OF

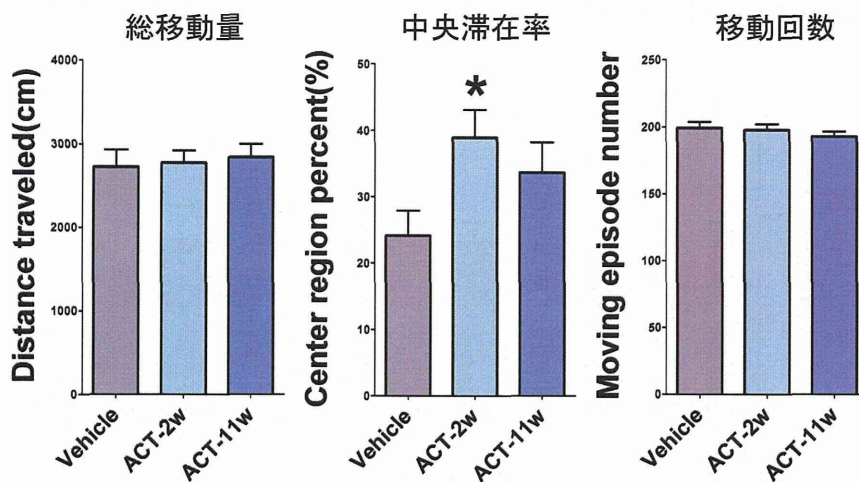
測定時間: 10分

検定項目

- ・総移動量
- ・中央部-滞在時間
- ・移動回数



溶媒対照群(Vehicle) 
 Acetamidiprid 10mg/kg(IM) 2週齢投与群(ACT-2w) 
 Acetamidiprid 10mg/kg(IM) 11週齢投与群(ACT-11w) 



N=8, Mean±SEM,
 *:P<0.05(Student's t-test)

オープンフィールド試験(OF)

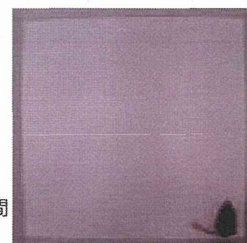


OF

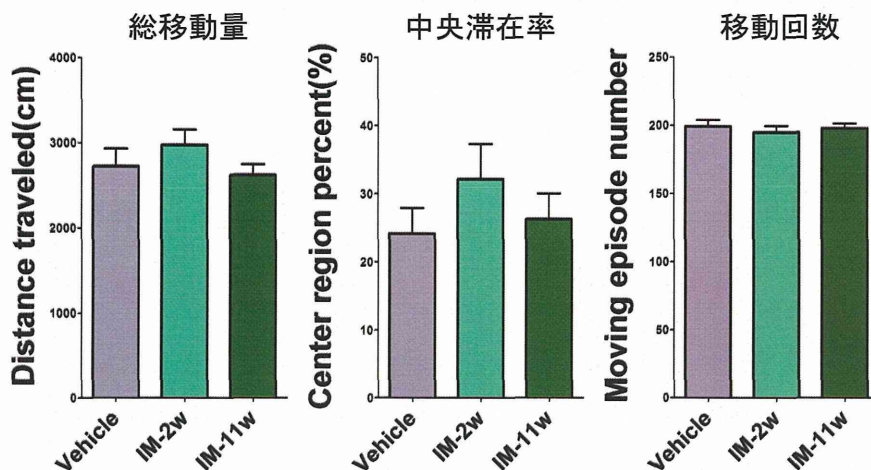
測定時間: 10分

検定項目

- ・総移動量
- ・中央部-滞在時間
- ・移動回数



溶媒対照群(Vehicle) 
 Imidacloprid 8mg/kg(IM) 2週齢投与群(IM-2w) 
 Imidacloprid 8mg/kg(IM) 11週齢投与群(IM-11w) 



N=8, Mean±SEM,
 *:P<0.05(Student's t-test)

明暗往来試験(LD)

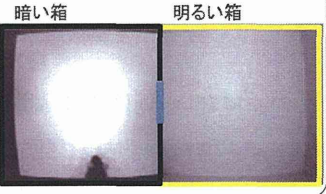


LD

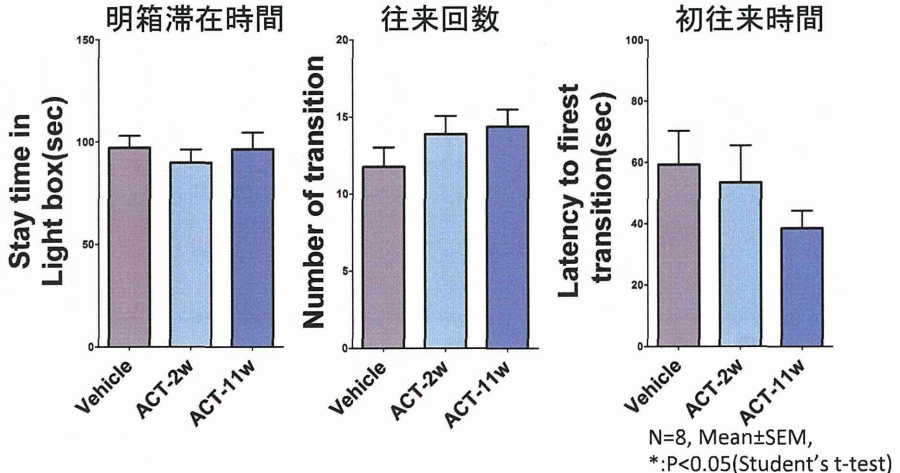
測定時間: 5分

検定項目

- ・明箱滞在時間
- ・明暗往来回数
- ・初めて往来するまでの時間



溶媒対照群(Vehicle) [Grey bar]
Acetamidiprid 10mg/kg(IM) 2週齡投与群(ACT-2w) [Light blue bar]
Acetamidiprid 10mg/kg(IM) 11週齡投与群(ACT-11w) [Dark blue bar]



明暗往来試験(LD)

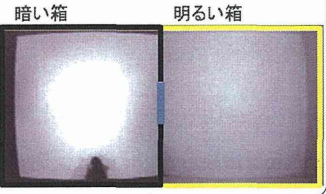


LD

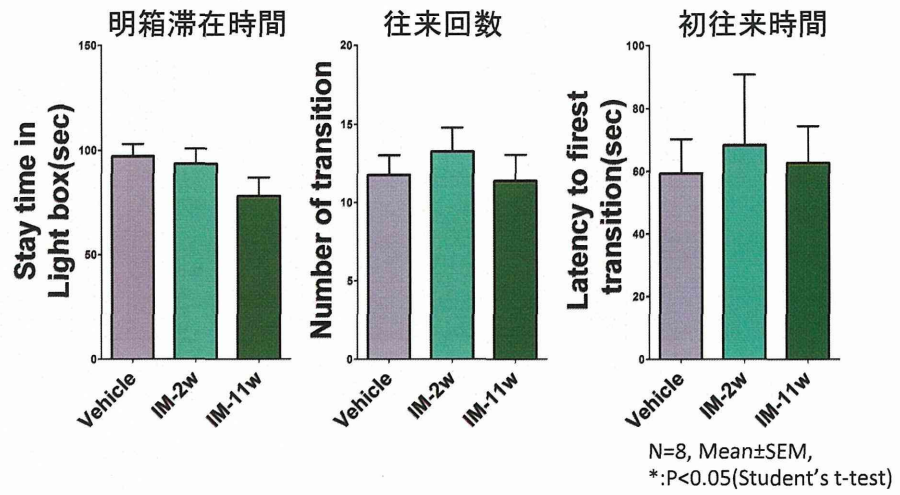
測定時間: 5分

検定項目

- ・明箱滞在時間
- ・明暗往来回数
- ・初めて往来するまでの時間



溶媒対照群(Vehicle) [Grey bar]
Imidacloprid 8mg/kg(IM) 2週齡投与群(IM-2w) [Light green bar]
Imidacloprid 8mg/kg(IM) 11週齡投与群(IM-11w) [Dark green bar]



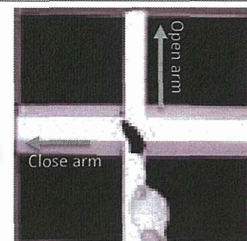
高架式十字迷路試験(EP)



測定時間: 10分

検定項目

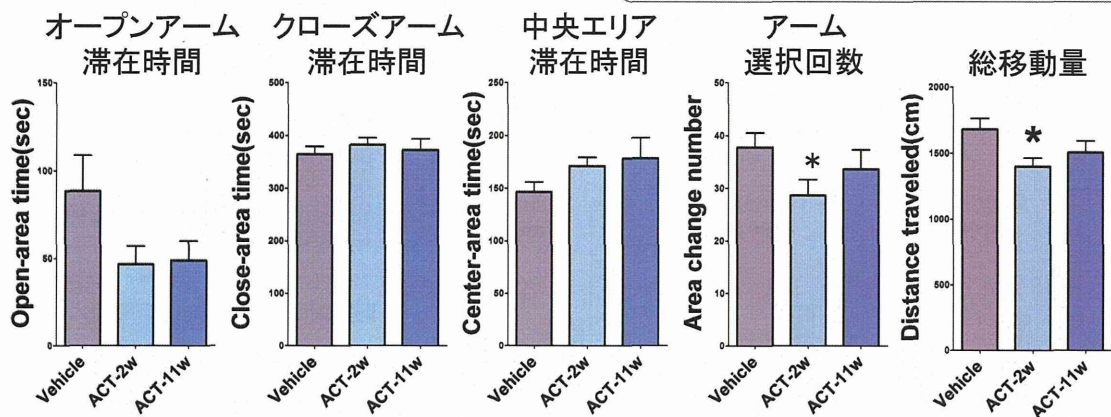
- ・オープンアーム滞在時間
- ・クローズアーム滞在時間
- ・中央エリア滞在時間
- ・アーム選択回数
- ・総移動量



溶媒対照群(Vehicle)

Acetamiprid 10mg/kg(IM) 2週齢投与群(ACT-2w)

Acetamiprid 10mg/kg(IM) 11週齢投与群(ACT-11w)



N=8, Mean±SEM,
*:P<0.05(Student's t-test)

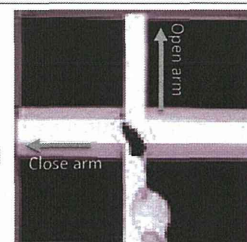
高架式十字迷路試験(EP)



測定時間: 10分

検定項目

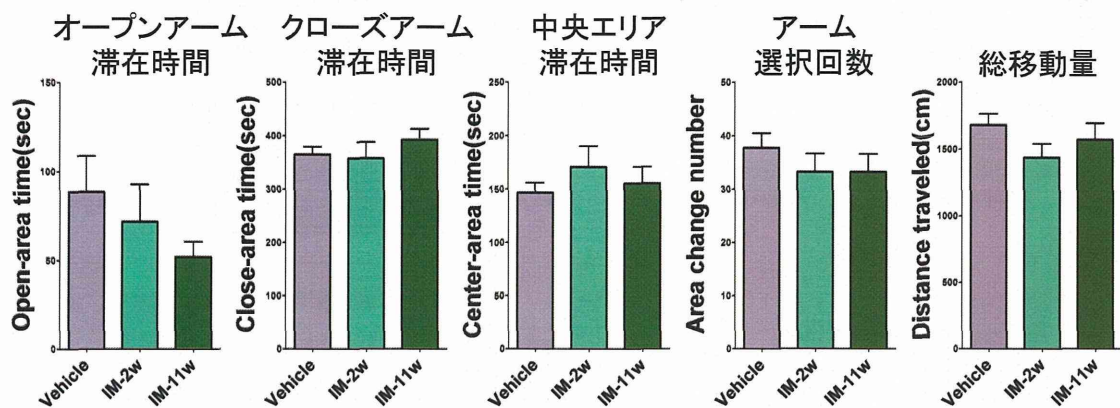
- ・オープンアーム滞在時間
- ・クローズアーム滞在時間
- ・中央エリア滞在時間
- ・アーム選択回数
- ・総移動量



溶媒対照群(Vehicle)

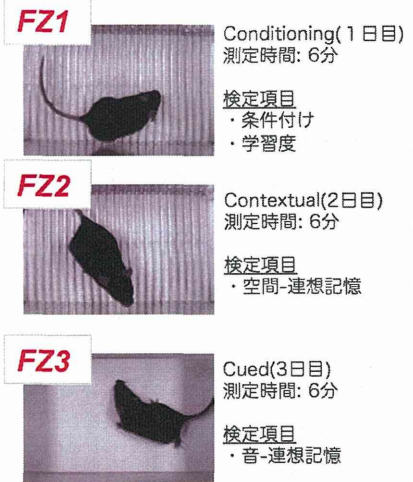
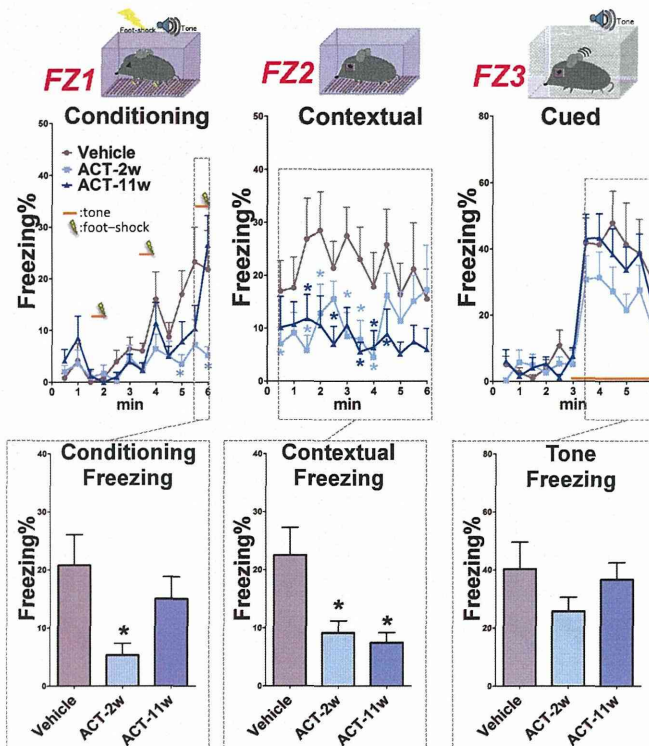
Imidacloprid 8mg/kg(IM) 2週齢投与群(IM-2w)

Imidacloprid 8mg/kg(IM) 11週齢投与群(IM-11w)



N=8, Mean±SEM,
*:P<0.05(Student's t-test)

恐怖条件付け試験(FZ)



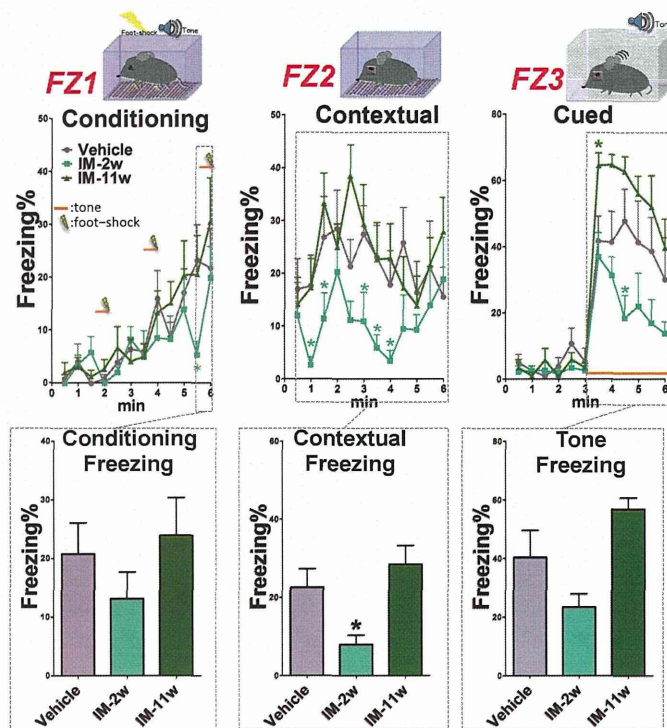
溶媒対照群(Vehicle)

2週齢投与群(ACT-2w)

11週齢投与群(ACT-11w)

N=8, Mean±SEM,
*:P<0.05(Student's t-test)

恐怖条件付け試験(FZ)



溶媒対照群(Vehicle)

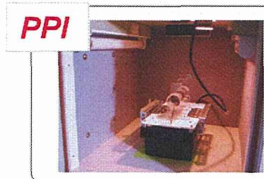
2週齢投与群(IM-2w)

11週齢投与群(IM-11w)

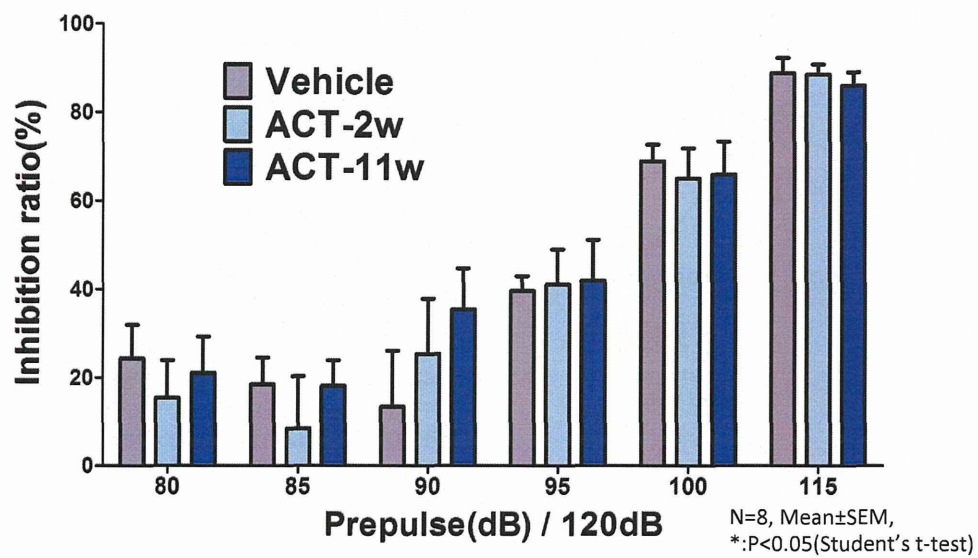
N=8, Mean±SEM,
*:P<0.05(Student's t-test)

プレパルス驚愕反応抑制試験 (PPI)

溶媒対照群(Vehicle) 
Acetamidrid 10mg/kg(IM) 2週齢投与群(ACT-2w) 
Acetamidrid 10mg/kg(IM) 11週齢投与群(ACT-11w) 



測定時間: 20分
検定項目
・プレパルス驚愕反応抑制

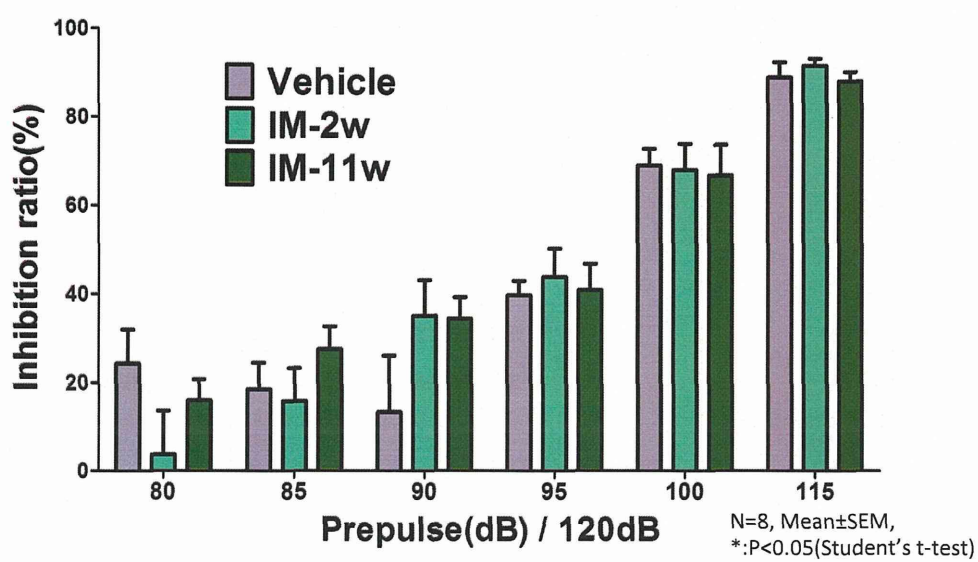


プレパルス驚愕反応抑制試験 (PPI)

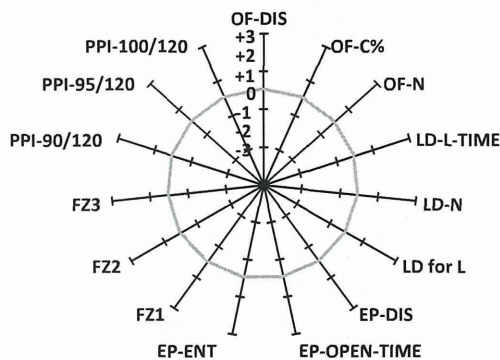
溶媒対照群(Vehicle) 
Imidacloprid 8mg/kg(IM) 2週齢投与群(IM-2w) 
Imidacloprid 8mg/kg(IM) 11週齢投与群(IM-11w) 



測定時間: 20分
検定項目
・プレパルス驚愕反応抑制



単回強制経口投与による遅発性情動-認知行動解析を元に 行動様式の逸脱(t-検定)レベルを示す為のレーダー図



+/-3: $p < 0.01$
 +/-2: $p < 0.05$
 +/-1: $p < 0.1$
 0: $p > 0.1$

OF: オープンフィールド試験-10min

OF-DIS: 総移動量

OF-C%: 中央滞在率

OF-N: 移動回数

LD: 明暗往来試験-5min

LD-L-TIME: 明所滞在時間

LD-N: 明暗往来数

LD for L: 初移動までの時間

EP: 高架式十字迷路試験-10min

EP-DIS: 高所総移動量

EP-OPEN-TIME: 柵無しアーム部滞在時間

EP-ENT: number of entry in arms

FZ: 条件付け学習記憶試験-6min

FZ1: 学習度(短期記憶形成度)

FZ2: 空間-連想記憶

FZ3: 音-連想記憶

PPI: プレパルス驚愕反応抑制試験-30min

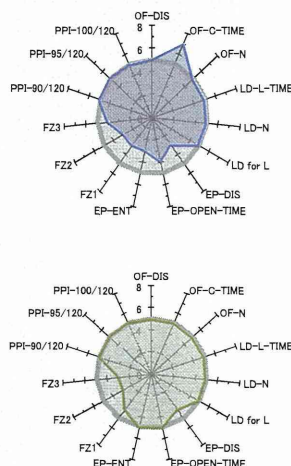
PPI-90/120: プレパルス 90db/120db

PPI-95/120: プレパルス 95db/120db

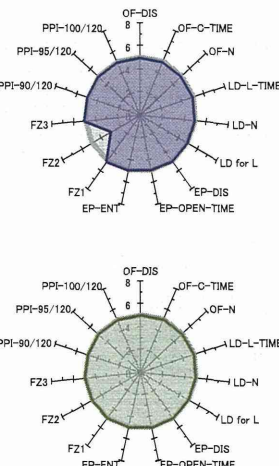
PPI-100/120: プレパルス 100db/120db

ネオニコチノイド系農薬暴露による行動逸脱レベルの比較

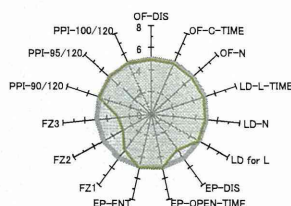
ACT-2w
(n=8)



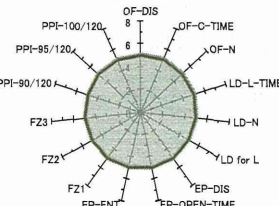
ACT-11w
(n=8)



IM-2w
(n=8)



IM-11w
(n=8)



OF-DIS: 総移動量
 OF-C-TIME: 中央部滞在時間
 OF-N: 総移動回数

FZ1: 条件付け(短期記憶形成度)
 FZ2: 場所-連想記憶度
 FZ3: 音-連想記憶度

LD-L-TIME: 明所滞在時間
 LD-N: 総移動数
 LD for L: 初移動潜在時間

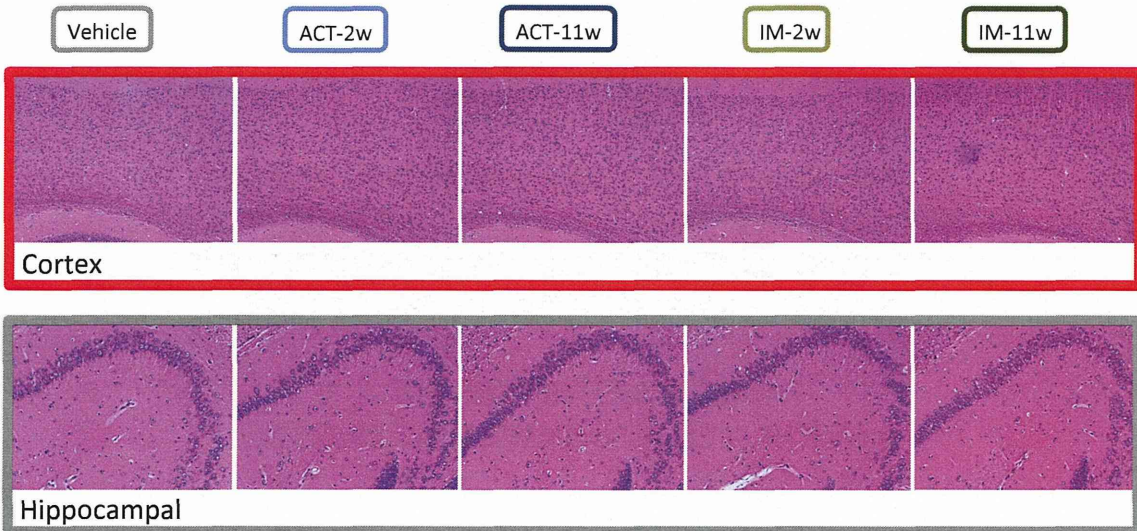
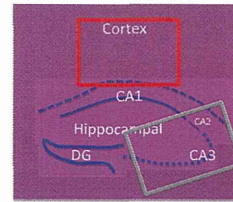
PPI-90/120: プレパルス 90db/120db 驚愕反応抑制
 PPI-95/120: プレパルス 95db/120db 驚愕反応抑制
 PPI-100/120: プレパルス 100db/120db 驚愕反応抑制

EP-DIS: 総移動量
 EP-OPEN-TIME: 開放部滞在時間
 EP-ENT: 総アーム選択数

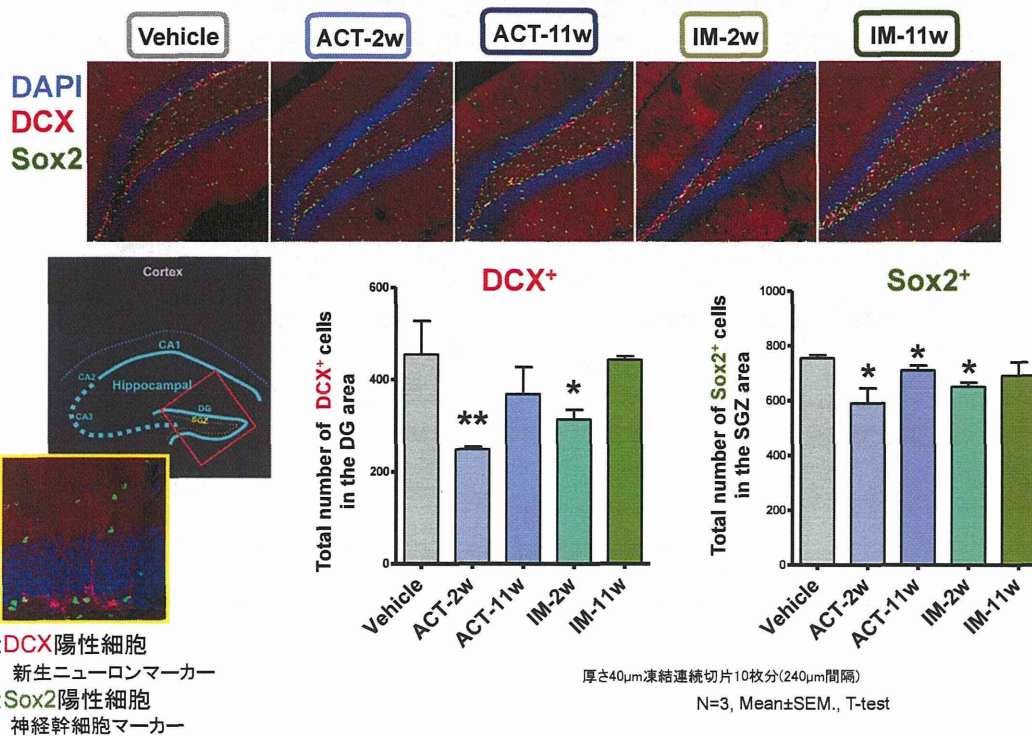
+/-3: $p < 0.01$
 +/-2: $p < 0.05$
 +/-1: $p < 0.1$
 0: $p > 0.1$

形態解析 -HE染色-

いずれの投与群においても、
神経病理所見は認められない。



特に幼若期投与群に神経新生能低下が疑われた。



遺伝子発現解析

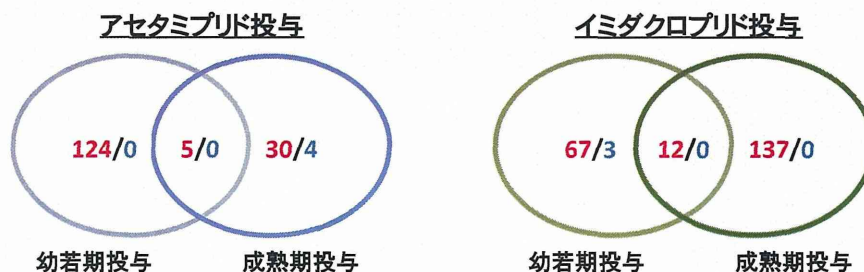


Percellome 法: サンプルのDNA濃度を精密に計測し、
添加した外部標準mRNA(スパイクRNA)の測定値を基準として、
サンプルの測定値を細胞1個当たりのmRNA発現コピー数に
換算することでmRNA発現絶対量を得ることができる。



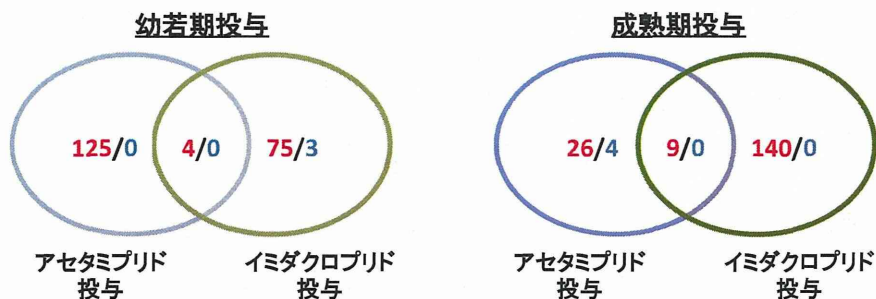
化学物質による遅発中枢影響について
分子レベルで見落としなく解析することができる。

アセタミプリド、イミダクロプリドについて、
それぞれ幼若期投与群と成熟期投与群のマウス海馬における
遺伝子発現様式は大きく異なるものであった。



遺伝子発現量増加/減少した遺伝子数
(Percellome法にて copy数>1、t-test: $p < 0.01$ 、ratio>1.5)

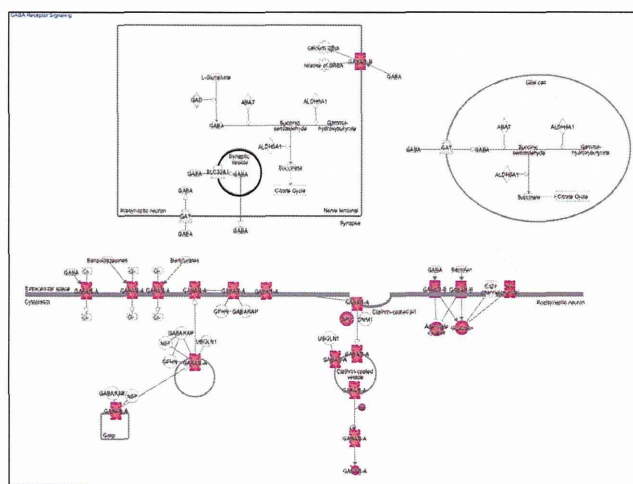
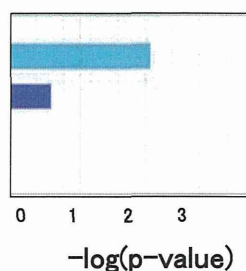
アセタミプリド、イミダクロプリドについて、
それぞれ幼若期投与群と成熟期投与群のマウス海馬における
遺伝子発現様式は大きく異なるものであった。



遺伝子発現量増加/減少した遺伝子数
(Perccellome法にて copy数>1、t-test: $p < 0.01$ 、ratio>1.5)

異常行動が顕著な幼若期アセタミプリド投与群の成熟期海馬について、
Perccellome法により抽出された (copy数>1、t-test: $p < 0.01$ 、ratio>1.2) 遺伝子の
既知パスウェイへの関与についてIngenuity Pathway Analysisにて解析した。

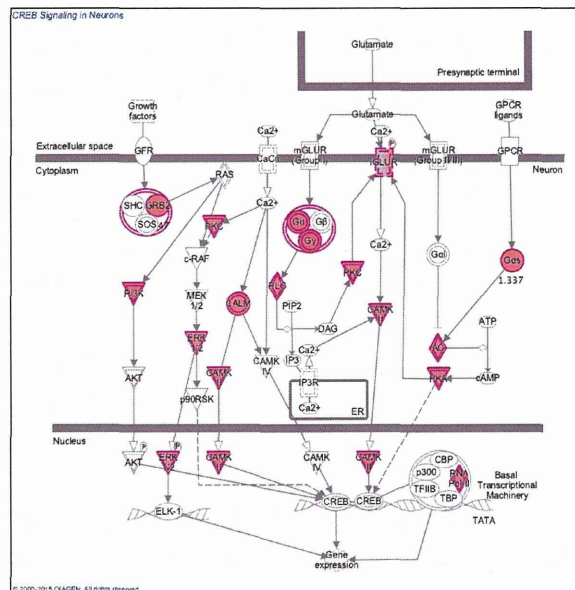
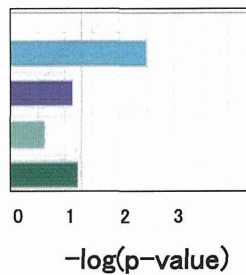
GABA Receptor Signaling



GABA受容体シグナル異常が疑われる。

異常行動が顕著な幼若期アセタミプリド投与群の成熟期海馬について、Perccellome法により抽出された(copy数>1、t-test: $p<0.01$ 、ratio>1.2)遺伝子の既知パスウェイへの関与についてIngenuity Pathway Analysisにて解析した。

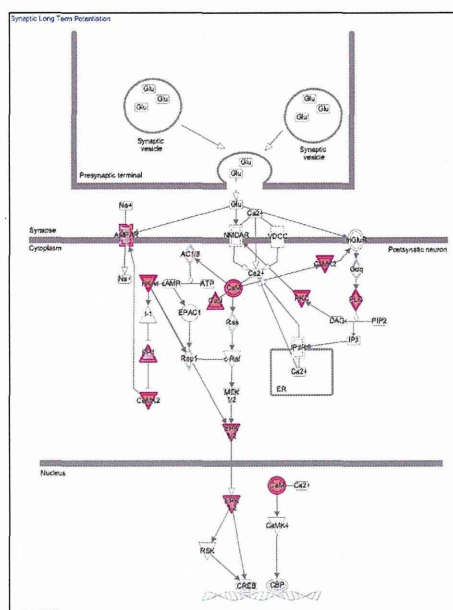
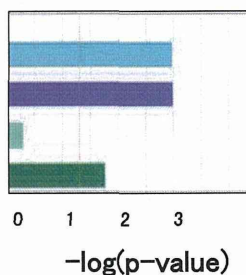
CREB Signaling in Neurons



CREBシグナル異常が疑われる。

異常行動が顕著な幼若期アセタミプリド投与群の成熟期海馬について、Perccellome法により抽出された(copy数>1、t-test: $p<0.01$ 、ratio>1.2)遺伝子の既知パスウェイへの関与についてIngenuity Pathway Analysisにて解析した。

Synaptic LTP



シナプス長期増強に異常が疑われる。