

厚生労働科学研究補助金（化学物質リスク研究事業）
総合研究報告書（分担6）

研究課題名

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)

分担研究課題名

「国内外情報収集、OECD 対応、新規毒性マーカー探索に関する研究」

研究分担者

菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所・客員研究員）

【研究要旨】

情動認知行動異常を呈したマウスにエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関する OECD 対応、および国内外の情報を収集する。複数の国際的会合に出席し、本研究班の成果の一部を情報発信した。本研究班において得られた神経行動学的所見、神経科学的所見、分子生物学的所見、及び、その獲得と解析に用いた研究手法は、いずれの会合においても、興味深く受け入れられ、高評価を得た。国際的に、これらの様な情報を基にしたリスク評価の必要性の高さは共通に認識されていることが確認されるとともに、その方法論の検討を積み重ねようとしていることが判明した。さらに、自らデータを作成しない方針の国や組織も、分子毒性学的情報の有用性を認識し、評価へ取り込む方法の開発と標準化に力を入れていることが明らかとなった。

加えて、情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生 11.5 日、14.5 日、および 17.5 日目の3時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施した。その結果、細胞増殖促進（発現増加）及び抑制（発現減少）に関わる遺伝子、神経細胞分化マーカー（発現増加）、グリア細胞分化マーカーとその上流遺伝子（発現増加）が確認され、情動認知行動の逸脱を裏付ける客観的指標として有用であることが強く示唆された。

[ここに入力]

A. 研究目的

情動認知行動異常を呈したマウスの中枢神経組織にエピゲノム異常が検出されていることから、それが分子レベルにおける基準値として設定できるかに関するOECD対応、および国内外の情報を収集する。

加えて、外因性の要因により誘発される情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生11.5日、14.5日、および17.5日目の3時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

B. 研究方法

B-1 情報収集：

平成27年度は、OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合(2015年10月8～9日、OECD経済開発協力機構フランス・パリ)へ出席した。第2回マレーシア毒性学会(マレーシア、クアラルンプール、2015年10月29日)において内分泌かく乱化学物質問題と子供の毒性についての招待講演、ECETOCワークショップ「生殖毒性におけるエピジェネティクスの役割」(ベルギー、ブリュッセル、2015年11月12日)においてシグナル毒性の概念とエピジェネティクスに関する招待講演、基礎生物学研究所における第63回カンファレンス(2015年12月1日)においてシグナル毒性と内分泌かく乱化学物質問題についての招待講演を行った。また、第37回日本中毒学会学術集会(2015年7月17日、和歌山)、第42回日本中毒学会学術年会(2015年7月1日、金沢)にて、遅発性中枢毒性に関する発表を行った。

平成28年度は、OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合:今年度は非開催となった(次年度5月開催予定)。2016年9月14～15日にUSEPA Accelerating Risk Assessment Workshop (於 国環境防衛庁(D.C., USA))、2016年9月19～20日にEuropean Commission International

Workshop on Endocrine Disruptors (於 Hotel Bloom, Rue Royale 250, 1210 Brussels, Belgium)、2016年10月10～12日にEuropean Centre For Ecotoxicology and toxicology of Chemicals (ECETOC) Workshop on Applying 'Omics Technologies in Chemicals Risk Assessment (於 NH Eurobuilding Hotel, Madrid, Spain)、2016年11月29日にThe Korean Academy of Science and Technology International Symposium (於 Maple Hall, The Plaza Hotel, Seoul, Korea)、に出席し、情報収集を行うとともに、本研究班における成果の一部を情報発信した。

平成29年度は、OECD内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合:今年度は2017年5月17日～20日、パリでの第6回会議に出席した。2017年10月4～5日開催の第7回は日程等の都合により、国立医薬品食品衛生研究所・、安全性予測評価部・広瀬明彦部長が出席し、同氏より情報を得た。2017年8月13～18日にGordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology、Procter Academy, New Hampshire, USA、2017年10月15～18日にthe 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT)、Jinan, China、2017年12月04日にEndocrine Disruption Strategies Workshop、Raleigh、North Carolina, USA、2017年12月12日に環境ホルモン学会第20回研究発表会、神戸、2018年3月24日にThe 33th Joint Annual Conference of Biomedical Science、Taipei、Taiwan、に出席し、本研究班における成果の一部を情報発信するとともに情報収集を行った。

B-2 胎生期マウス海馬の遺伝子発現プロファイル解析：

情動認知行動異常の高精度なリスク評価の基礎となる、海馬の遺伝子発現プロファイルを、その高感受性期と考えられる胎生11.5日、14.5日、および17.5日目の3時点について採取し、その継時的変化と諸形質との比較解析を実施する。

[ここに入力]

B-2-1. 胎児終脳の採取

妊娠 8 日齢の C57BL/7NcrSlc 雌マウス(日本 SLC)を購入し、胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日の胎児終脳を採取する。

B-2-2. 胎児の雌雄判別

雄胎児のみを解析に用いるために、Y 染色体配列の検出により雄性を判別する。その際に用いる CR プライマーは下記である。

・ Y-chromosome specific sequence
sense: 5' GAC TGG TGA CAA TTG TCT AG 3'
antisense: 5' TAA AAT GCC ACT CCT CTG TG 3'

B-2-3. 胎児終脳の遺伝子発現解析

胎生 11.5 日、14.5 日、17.5 日 3 時点の終脳の伝子発現解析を Percellome 法により実施する。

(倫理面への配慮)

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護の配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する指針のある場合は、その指針を遵守している。

(国立医薬品食品衛生研究所は国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験等の適正な実施に関する規程(平成 27 年 4 月版)及び国立医薬品食品衛生研究所遺伝子組換え実験安全管理規則の承認を受けて行った。)

C. 研究結果

C-1 情報収集:

平成 27 年度は、内分泌かく乱化学物質評価のための AOP に関して、研究成果の報告及び提案を行うとともに、試験及び評価に関するテストガイドライン作成に向けて、参加各国及び関連研究機関を含む国際協調の下で最新の情報を交換し、今後の方針につ

いて討議を行った。各学会等において、情報収集と意見交換を行った。

平成 28 年度は、USEPA Accelerating Risk Assessment Workshop: 国際的な規制当局の科学支援研究者による様々なレベルの複雑な要件を含む定量的なリスク評価のための新たな優先付け、スクリーニングなどのツールの適用に関するディスカッションを行う場においてシグナル毒性としての知見を口頭発表(30 分)し、2 日間の会を通じて、情報交換を行った。

EC International WS on Endocrine Disruptors: EU 内、及び関係する国際的な通商関係にあるパートナー間での内分泌かく乱化学物質の試験法と評価に関するアプローチの共通点と相違点を明らかにし、その評価への適応法を論議するとともに、シグナル毒性としての内分泌かく乱化学物質の研究と試験法開発に関する知見を口頭発表(30 分)し、2 日間の会を通じて、情報交換を行った。

ECETOC WS: オミクス技術の化学物質リスク評価への適応に関する会合にて、今後のストラテジー構築に関するブレインストーミングと、それを受けての企画委員会に参画した。

The Korean Academy of Science and Technology International Symposium: 環境汚染物質への暴露と糖尿病発症に関するシンポジウムにおいて、そのメカニズムに関わる分子機構の考え方の例として、シグナル毒性の考え方、実際のデータ、及び解析手法を口頭発表(20 分)により提示した。

平成 29 年度は、第 6 回 OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合(2017 年 5 月 17 日~20 日、パリ)において、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を、その背景と共に口頭発表し、情報交換を行った。現状では、標準化が行われる段階に到達していない問題が明らかとなり、本研究の先行研究で開発した機材の有用性を強調した。

第 7 回 OECD 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関するアドバイザーグループ会合 2017 年 10 月 4~5 日は、広瀬明彦・安全性予測評価部長が出席し、主に環

[ここに入力]

境関係の論議がなされたとの報告を受けた。

Gordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology, Procter Academy, New Hampshire, USA (2017年8月13~18))において、同会長からの招致をうけ、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を口頭発表し、情報交換を行った。評価が高く、2年後の開催に向けて、企画への参画を要請された。

The 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT), Jinan, China (中国毒理学会学術年会 2017年10月15~18日)に招致され、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を基調講演として口頭発表し、情報交換を行った。1,500人ほどの参加者には若い毒性学者が多く含まれ興味を引いた。

Endocrine Disruption Strategies Workshop, Raleigh, North Carolina, USA (2017年12月04日)に全体講演者として招致され、本研究班の成果である情動認知行動試験の重要性を含む、シグナル毒性解析の重要性を口頭発表し、情報交換を行った。従来の内分泌かく乱という枠組みに収まらない中枢神経毒性という視点を強調し、所定の反響を得た。

環境ホルモン学会第20回研究発表会、神戸(2017年12月12日)にて、特別講演を行い、本研究班の成果である情動認知行動試験の成果を中心に口頭発表し、情報交換を行った。人における事例との類似性についての論議がなされた。

The 33th Joint Annual Conference of Biomedical Science, Taipei, Taiwan (台湾毒理学会、2018年3月24日)に、本研究班の成果を中心に、特別講演を行った。

C-2 胎生期マウス海馬の遺伝子発現プロフィール解析:

C-2-1. 胎児終脳の採取

妊娠8日齢のC57BL/7NCrSlc雌マウス(日本SLC)を購入し、胎生11.5日、14.5日、17.5日に胎児を順次摘出し、全ての胎児の実体顕微鏡下にて終脳を採取し、RNAレイター中に浸漬し保管した。この、胎生11.5日、14.5日、17.5日3時点(以下、E11、E14、

E17と表記)、各3標本のクオリティチェックを行った。その結果、Percellome法による遺伝子発現解析が可能であることが確認できた。

C-2-2. 胎児の雌雄判別

雄胎児のみを解析に用いるために、終脳の採取時に得た胎児の尾部によって、Geno Typingによる雌雄判別を行った(2015年12月7~8日)。胎児尾部を溶解し、Y染色体配列の検出により雄性胎児を選抜した。

C-2-3. 胎児終脳の遺伝子発現解析

胎生11.5日胎児1匹の終脳では、Percellome法において必要な総RNA量に満たないため、4胎児分の終脳をプールし1標本とした(2016年2月29日)。胎生14.5日、17.5日の終脳に関しては十分な組織量であるため、1胎児1標本とした。以上を踏まえ、胎生11.5日、14.5日、17.5日3時点、各3標本によりPercellome法による遺伝子発現解析を実施した。

N=3のサンプルサイズにおける群間t検定の $p < 0.01$ 、細胞一個当たりmRNAコピー数1以上のProbesetのリストを解析した。経時的な遺伝子発現の増減を分類し、そのPS数を表1に示した。E14からE17にかけて、急速に発現増加する(E14<E17と表記)遺伝子の数が増加することが示された。細胞増殖、分化に関わる遺伝子のいくつかを図1~11に示す。細胞増殖促進(発現増加)及び抑制(発現減少)に関わる遺伝子、神経細胞分化マーカー(発現増加)、グリア細胞分化マーカーとその上流遺伝子(発現増加)が確認された。

D. 考察

本研究班において得られた分子生物学的な所見に裏打ちされた成果、及び、その獲得と解析に用いた研究手法は、いずれの会合においても、興味深く受け入れられるとともに高評価を得え、その研究の方向性について妥当性と新規性が確認された。国際的に、このような情報のリスク評価への適応については、その必要性の高さは共通

[ここに入力]

に認識されていることが確認されるとともに、その活用の方法論の検討を積み重ねようとしていることが判明した。

本研究班において得られた分子生物学的な所見、及び、それを裏付けるデータ取得と解析に用いた研究手法は、いずれの会合においても、興味深く受け入れられ、高評価を得たと判断されるとともに、その研究の方向性について妥当性と新規性が確認された。

国際的に、この様な情報のリスク評価への適応については、その必要性の高さは共通に認識されていることが確認されるとともに、その活用方法の検討を積み重ねようとしていることが判明した。

自らデータを作成しない方針を取る国や組織も、分子毒性学的情報の有用性を認識し、評価へ取り込む方法の開発と標準化に力を入れていることが明らか

E. 結論

当研究班の研究計画、成果とともに、交流した範囲において国際的に一定の評価を得た。また、研究の方向性について妥当性と新規性があることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし。

2) 雑誌

1. Ono R, Ishii M, Fujihara Y, Kitazawa M, Usami T, Kaneko-Ishino T, Kanno J, Ikawa M, Ishino F.(2015) Double strand break repair by capture of retrotransposon sequences and reverse-transcribed spliced mRNA sequences in mouse zygotes. *Sci Rep.*;5:12281
2. Xu J, Alexander DB, Iigo M, Hamano H, Takahashi S, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Tokuyama T, Tsutsumi M, Tamura M, Oguri T, Niimi A, Hayashi Y, Yokoyama Y,

Tonegawa K, Fukamachi K, Futakuchi M, Sakai Y, Suzui M, Kamijima M, Hisanaga N, Omori T, Nakae D, Hirose A, Kanno J, Tsuda H.(2015) Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: A patient-based study. *Cancer Sci.*;106(7):825-32.

3. Ohtake F, Saeki Y, Sakamoto K, Ohtake K, Nishikawa H, Tsuchiya H, Ohta T, Tanaka K, Kanno J. (2015) Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation. *EMBO Rep.* :16(2):192-201
4. Furukawa Y, Tanemura K, Igarashi K, deta-Otsuka M, Aisaki K, Kitajima S, Kitagawa M, Kanno J. Learning and memory deficits in male adult mice treated with a benzodiazepine sleep-inducing drug during the juvenile period. *Front Neurosci* 10: 339- ,2016.
5. Ohtake F, Saeki Y, Ishido S, Kanno J, Tanaka K., The K48-K63 Branched Ubiquitin Chain Regulates NF- κ B Signaling. *Mol Cell* 64(2): 251-266, 2016.
6. Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K, Numano T, Abdelgied M, Takahashi S, Ohnishi M, Omori T, Tsuruoka S, Hirose A, Kanno J, Sakamoto Y, Alexander DB, Alexander WT, Jiegou X, Tsuda H., Multiwalled carbon nanotubes intratracheally instilled into the rat lung induce development of pleural malignant mesothelioma and lung tumors. *Cancer Sci* 107(7): 924-935, 2016.
7. Buesen R, Chorley BN, da Silva Lima B, Daston G, Deferme L, Ebbels T, Gant TW, Goetz A, Greally J, Gribaldo L,

[ここに入力]

Hackermüller J, Hubesch B, Jennen D, Johnson K, Kanno J, Kauffmann HM, Laffont M, McMullen P, Meehan R, Pemberton M, Perdichizzi S, Piersma AH, Sauer UG, Schmidt K, Seitz H, Sumida K, Tollefsen KE, Tong W, Tralau T, van Ravenzwaay B, Weber RJM, Worth A, Yauk C, Poole A., (2017) Applying 'omics technologies in chemicals risk assessment: Report of an ECETOC workshop. Regul Toxicol Pharmacol. 2017 Dec;91 Suppl 1:S3-S13

8. Take M, Takeuchi T, Hirai S, Takanobu K, Matsumoto M, Fukushima S, Kanno J., Distribution of 1,2-dichloropropane in blood and other tissues of rats after oral administration. J Toxicol Sci. 2017;42(2):121-128

2. 学会発表

1. Jun Kanno, Percellome Project for Mechanistic Analysis of Chronic Toxicity by a New Concept of Repeated Dose Study (2016.3.16), Society of Toxicology 55th Annual Meeting, New Orleans, USA, poster
2. 菅野 純、複合影響の考え方—マウンテン・オブ・ハピネスから「ホルミシス」まで—(2016.2.26)、化学物質の安全管理に関するシンポジウム・複数化学物質のリスク評価-、東京、シンポジウム
3. 菅野 純、代替試験法の問題点と今後の方向性 -毒性学的観点からの考察- (2015.12.12)、日本動物実験代替法学会第 28 回大会、横浜、特別講演
4. 菅野 純、OECD EDTA-AG/EAGMST における AOP と、Toxicogenomic 応用の試み

(2015.12.11)、環境ホルモン学会第 18 回研究発表会、栃木、シンポジウム

5. Jun Kanno, Satoshi Kitajima and Kentaro Tanemura, The Concept of "Signal Toxicity" for the Planning of Research on Endocrine Disrupting Chemicals Issues (2015.12.1), The 63rd NIBB Conference "Environment to Bioresponse", Okazaki, Symposium
6. Jun Kanno, Introduction of Percellome Project with special reference to the concept of "signal toxicity", (2015.11.12) ECETOC Workshop "The Role of Epigenetics in Reproductive Toxicity", Brussels, Oral
7. Jun Kanno, The concept of "repeated exposure" and possible links to epigenetic regulations. -with repeated dose studies introducing baseline responses and transient responses with possible link to epigenetics, (2015.11.12) ECETOC Workshop "The Role of Epigenetics in Reproductive Toxicity", Brussels, Oral
8. Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project (2015.11.10), 9th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC9), Natal, Brazil, Symposium
9. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura and Ken-ichi Aisaki, "Signal Toxicity" to study Endocrine Disruptors Issues and Children's Toxicology, and to make molecular-based linkage with

[ここに入力]

Classical Toxicology (2015.10.29),
2nd Malaysian Congress of
Toxicology(MyCOT2015), Chulan
Kuala Lumpur , Malaysia, Keynote

10. Jun Kanno, Important attributes of nanomaterials in predicting their long-term effects: In vivo studies (2015.10.21), 7th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH 2015), South Africa, Symposium
11. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics for Mechanistic Analysis Towards Chronic Toxicity by a Newly Designed Repeated Dose Study (2015.9.15), 51st Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX2015), Porto, Portugal, poster
12. 菅野 純、シグナル毒性の概念の、内分泌かく乱化学物質問題や関連する「低用量、早期暴露-遅発影響」型の毒性の研究計画への導入について(2015.8.20)、環境省平成 27 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー(EXTEND2010)、東京、セミナー
13. 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ー有機リン剤等曝露後の遅発性毒性の発現実験よりー(2015.7.17)、第 37 回日本中毒学会総会・学術集会、和歌山、シンポジウム
14. 菅野 純、相崎健一、北嶋 聡、Percellome Toxicogenomics における動的バイオマーカー (Dinamic Biomaker) のカタログ化とその毒性予測利用 (2015.7.1)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム
15. 北嶋 聡、種村健太郎、古川佑介、小川幸男、高橋祐次、大西 誠、相磯成敏、相崎健一、菅野 純、シックハウス症候群レベルの極低濃度暴露の際の海馬における Percellome 法による吸入トキシコゲノミクスと遅発性中枢影響解析 (2015.6.30)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、口演
16. 北嶋 聡、種村健太郎、菅野 純、医療現場への還元に向けた Percellome Toxicogenomics による中枢神経毒性の動的バイオマーカー抽出研究 (2015.6.29)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム
17. 菅野 純、高橋祐次、高木篤也、小川幸男、広瀬明彦、石丸 直澄、今井田克己、Taquann 直噴全身暴露吸入法によるナノマテリアル有害性評価 (2015.6.29)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム
18. 津田洋幸、徐結荷、酒々井真澄、二口充、深町勝巳、広瀬明彦、菅野 純、多種のカーボンナノチューブの短・中期安全性評価手法の提案(2015.6.29)、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、シンポジウム
19. Jun Kanno, Construction of “ Dynamic Biomarkers ” by Percellome Toxicology based on a new Concept of “Signal Toxicity” , The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6.25) Jeju, Korea, 特別講演

[ここに入力]

20. Hiroyuki Tsuda, Jiegou Xu, 2, David B. Alexander, William T. Alexander, Takamasa Numano, Masumi Suzui, Jun Kanno, Akihiko Hirose, Involvement of macrophage in inducing proliferative and neoplastic lesion development of the pleura of rats intrapulmonary treated with multi-walled carbon nanotubes, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6) Jeju, Korea, Oral
21. Yuhji Taquahashi, Atsuya Takagi, Masaki Tsuji, Koichi Morita, Yukio Ogawa, Jun Kanno, Development of High Dispersion-Small Scale Whole Body Inhalation System for Nanomaterials (Taquann System): Application to Multi-wall Carbon Nanotube, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6) Jeju, Korea, Oral
22. Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Dynamic biomarkers translatable to clinical outcomes generated by Percellome Toxicogenomics, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2015) (2015.6) Jeju, Korea, Oral
23. Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Lung Percellome Project: Profile analysis of Sick-Building-Syndrome level inhalation and oral exposure data for prediction of lung toxicity. 第 43 回日本毒性学会学術年会 (2016. 6. 29)
24. Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Percellome Project on Sick-Building-Syndrome level inhalation for the prediction of lung and brain involvement. 14th International Congress of Toxicology 2016 (ICT 2016) (2016. 10. 3), Merida, Mexico
25. Jun Kanno, Percellome Project for Mechanistic Analysis of Chronic Toxicity by a New Concept of Repeated Dose Study, Society of Toxicology 55th Annual Meeting (2016. 3. 16), New Orleans, USA.
26. 菅野 純 Pathology-based optimization of toxicology by tie-ups with cutting-edge biology and systems biology. 第 105 回日本病理学会総会 (2016. 5. 13)
27. 菅野 純、相崎 健一、北嶋 聡 Percellome Project の進捗 - 単回および新型反復曝露の比較による予測性向上 - 第 43 回日本毒性学会学術年会 (2016. 7. 1)
28. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics of Newly Designed Repeated Dose Study. The 52nd Congress of EUROTOX (EUROTOX2016) (2016. 9. 6), Seville, Spain.
29. Jun Kanno, Introduction to the Percellome Project with special reference to the concept of "signal toxicity", and the use of Garuda Platform as a tool for Open Toxicology. 第 14 回国際毒性学会 (ICT2016) (2016. 10. 3), Merida,

[ここに入力]

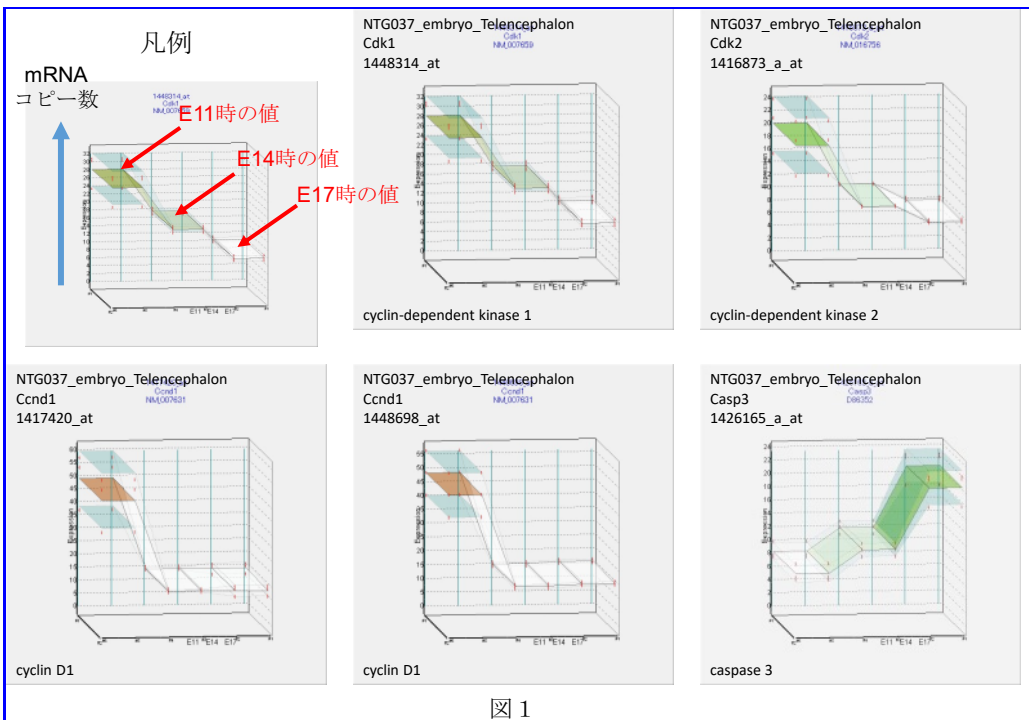
Mexico

30. Jun Kanno, The Concept of “Signal Toxicity” for the Planning of Research on Environmental Pollutants on Health. The 27th Korean Academy of Science and Technology (KAST) International Symposium (2016. 11. 29), Seoul, Korea,
 31. Kentaro Tanemura and Jun Kanno, Neurobehavioral toxicity at adult period Induced by pesticide exposure at juvenile period. 14th International Congress of Toxicology 2016 (ICT 2016) (2016. 10. 5), Merida, Mexico
 32. 種村 健太郎、古川 佑介、北嶋 聡、菅野 純 キシレンの経気道吸入暴露によるマウス行動影響解析, 第 43 回日本毒性学会学術年会 (2016. 6. 30)
 33. 種村 健太郎、古川 佑介、北嶋 聡、菅野 純 キシレン吸入暴露によるマウスへの中枢機能影響解析, 第 159 回日本獣医学会学術集会 (2016. 9.)
 34. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Interferon signaling chemical, pentachlorophenol, identified by Percellome Toxicogenomics Project., SOT2018, San Antonio, USA
 35. Jun Kanno, Nanomaterial respiratory toxicity monitored in rats after whole body inhalation. 第 34 回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018. 1. 26) 沖縄、シンポジウム
 36. 菅野 純、「シグナルかく乱」による「シグナル毒性」としての内分泌かく乱化学物質問題、環境ホルモン学会第 20 回研究発表会、(2017. 12. 12) 神戸、特別講演
 37. Jun Kanno, Broadening Perspective from Endocrine Signaling to Receptor-Mediated Signaling, Endocrine Disruption Strategies Workshop, (2017. 12. 4) NC USA, Plenary
 38. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics for the mechanistic prediction of chemical toxicity., the 8th National Congress of Toxicology (V-III CSOT), (2017. 10. 16) Jinan, China, keynote.
 39. Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Interferon signaling chemicals identified by Percellome Toxicogenomics Project., Eurotox 2017, Bratislava, Slovakia (2017. 9. 13) poster
 40. Percellome Toxicogenomics Project for Mechanism-Based Toxicity Prediction. Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura. Gordon Research Conference (Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicology, Procter Academy, New Hampshire, USA (2017. 8. 17)
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 該当なし。
 2. 実用新案登録 該当なし。
 3. その他特になし。

[ここに入力]

NTG037_Telencephalon	
変化方向 ($p < 0.01$ 、1 copy/cell 以上)	Probeset 数
E11 < E14	1425
E14 < E17	13838
E11 > E14	512
E14 > E17	140
E11 < E14 > E17	4
E11 > E14 < E17	58

表 1



[ここに入力]

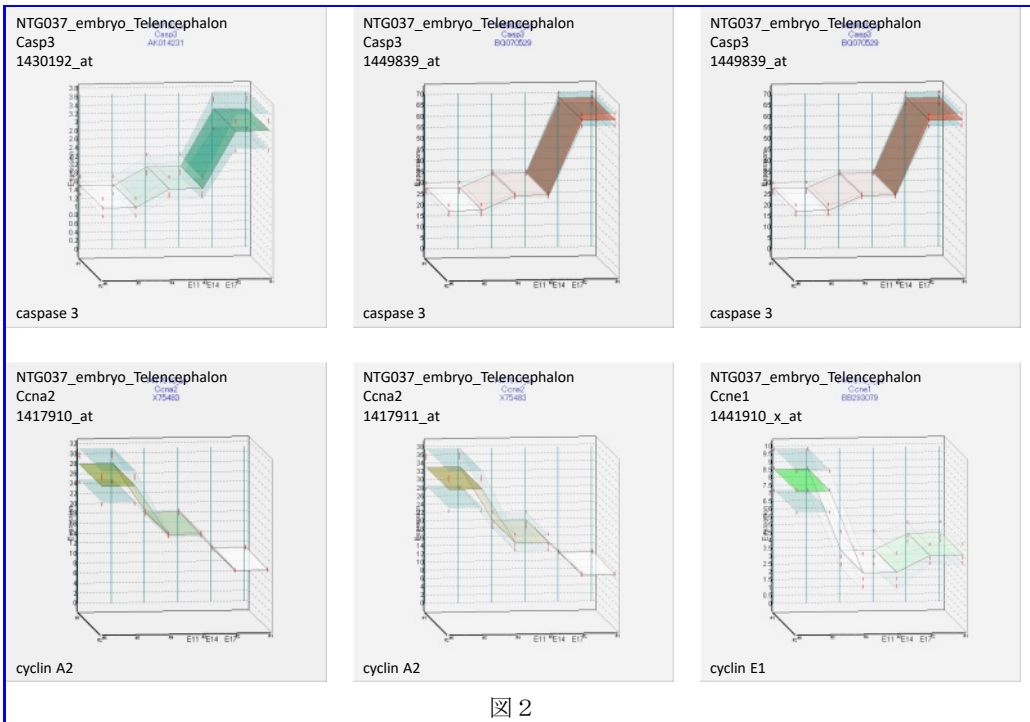


図 2

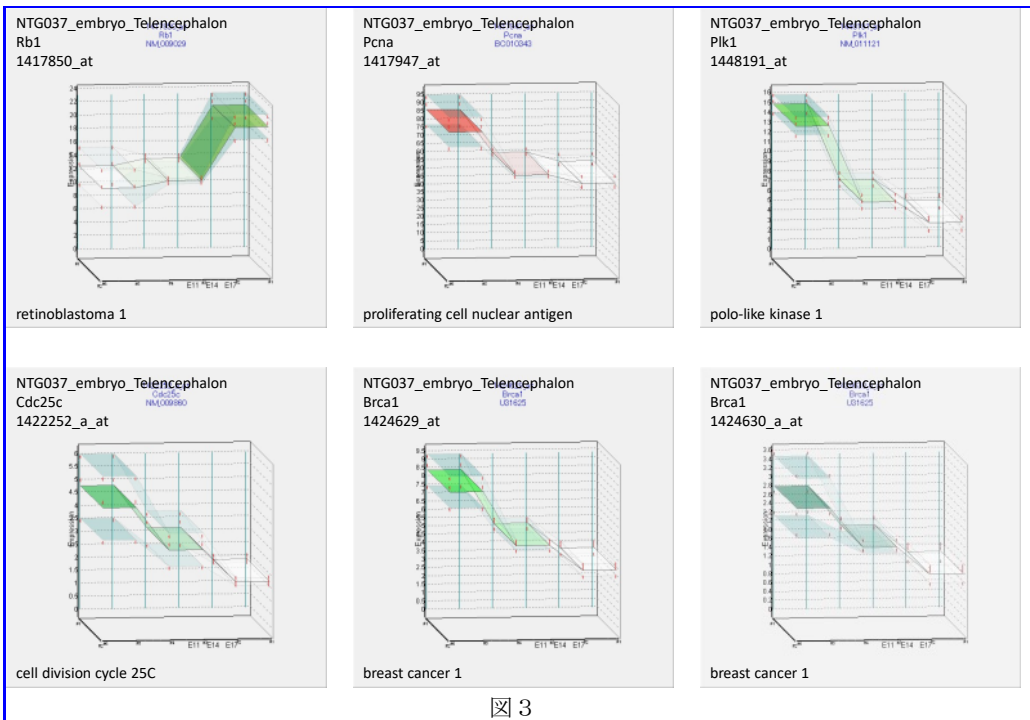
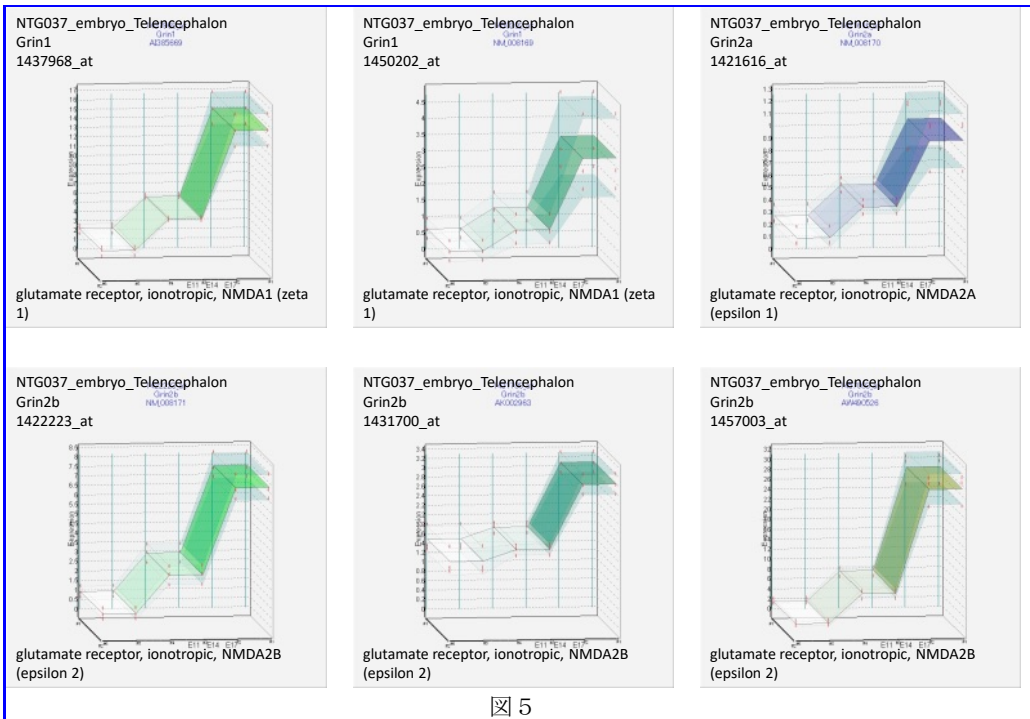
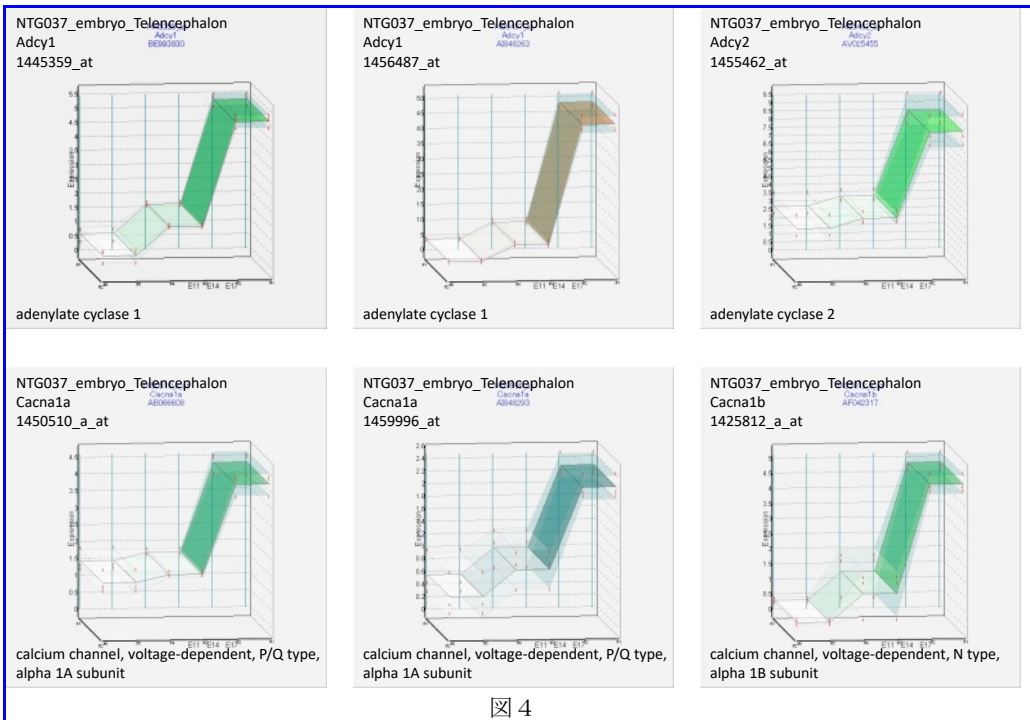


図 3

[ここに入力]



[ここに入力]

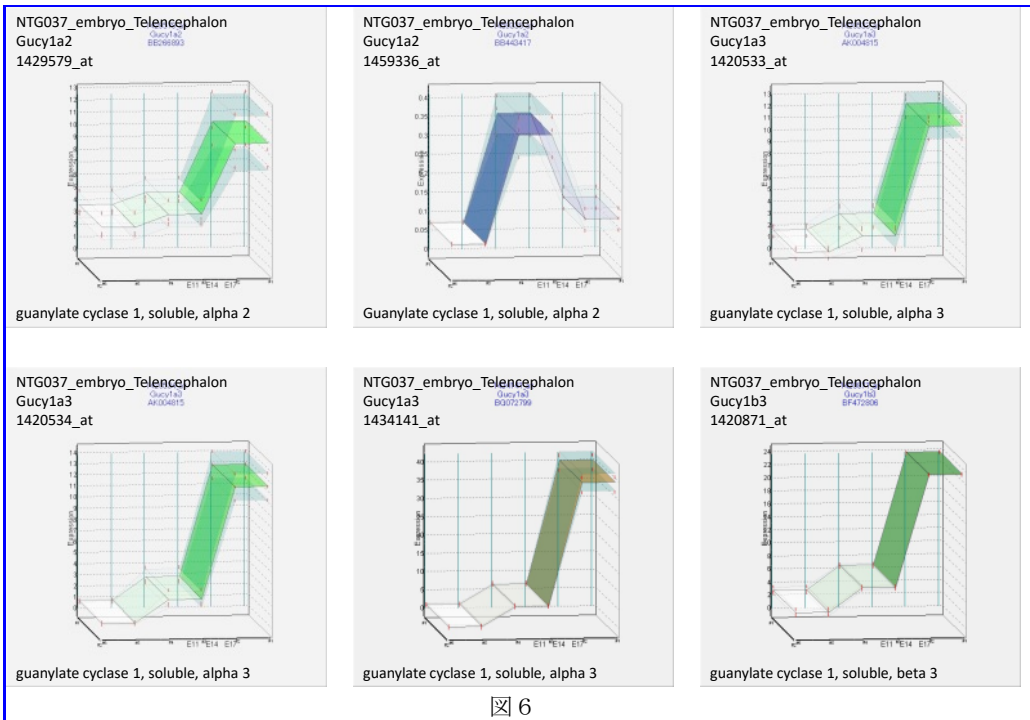


図 6

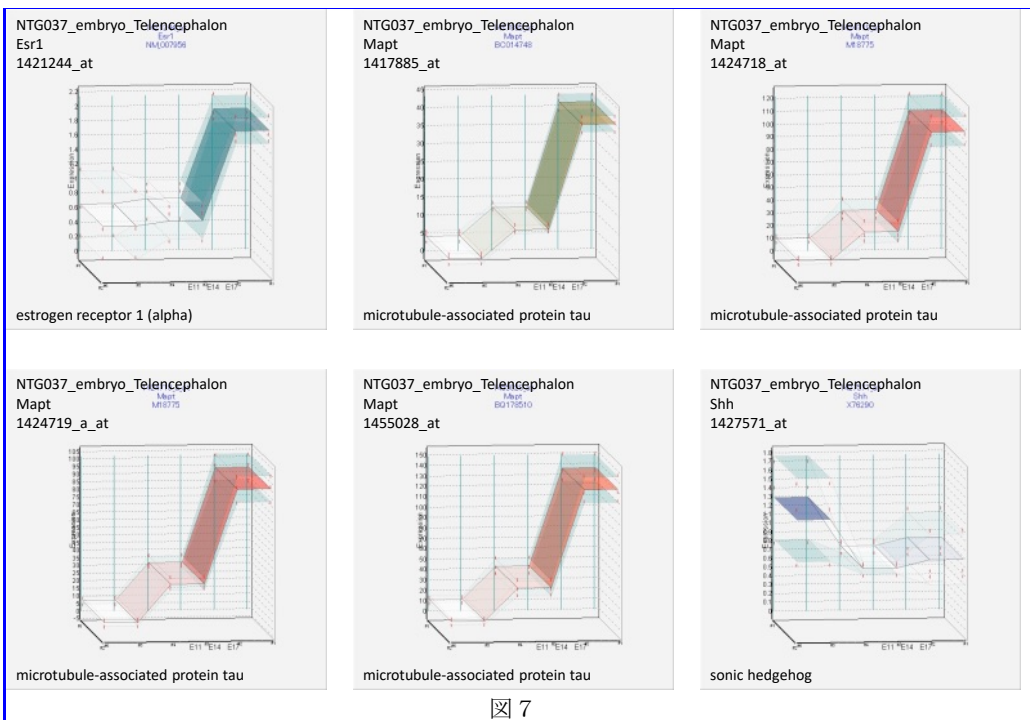


図 7

[ここに入力]

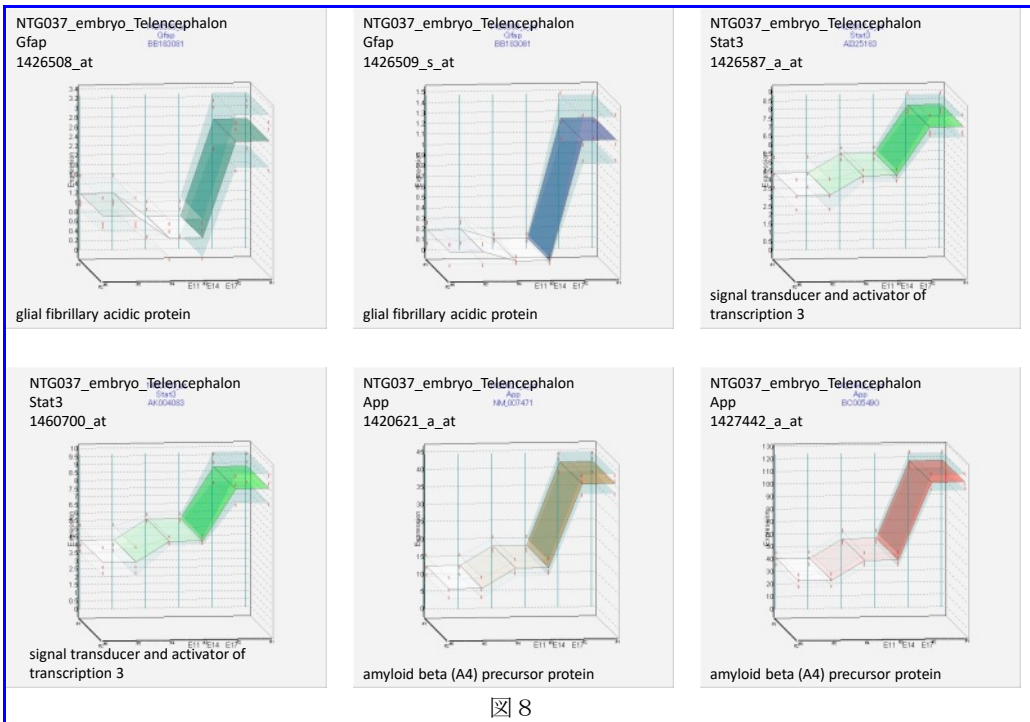


図 8

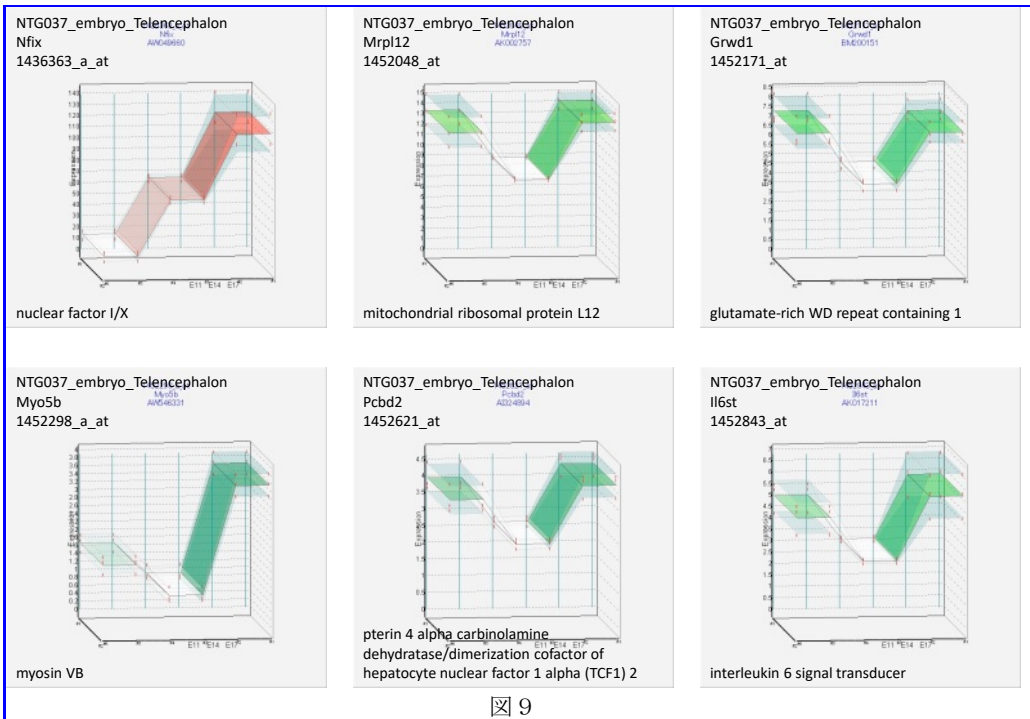
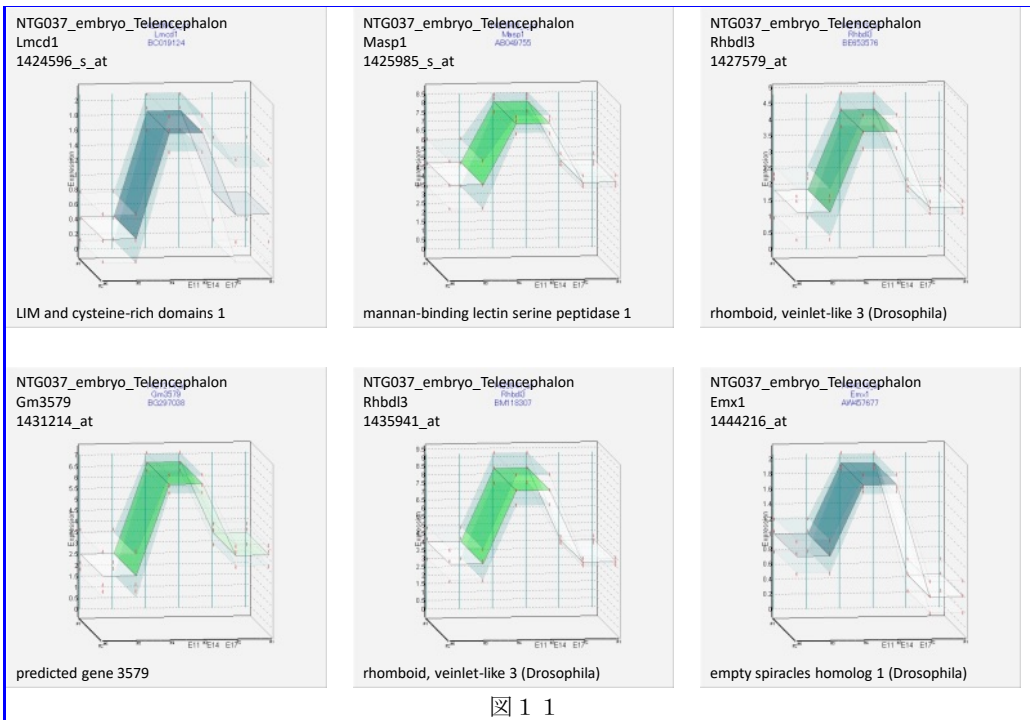
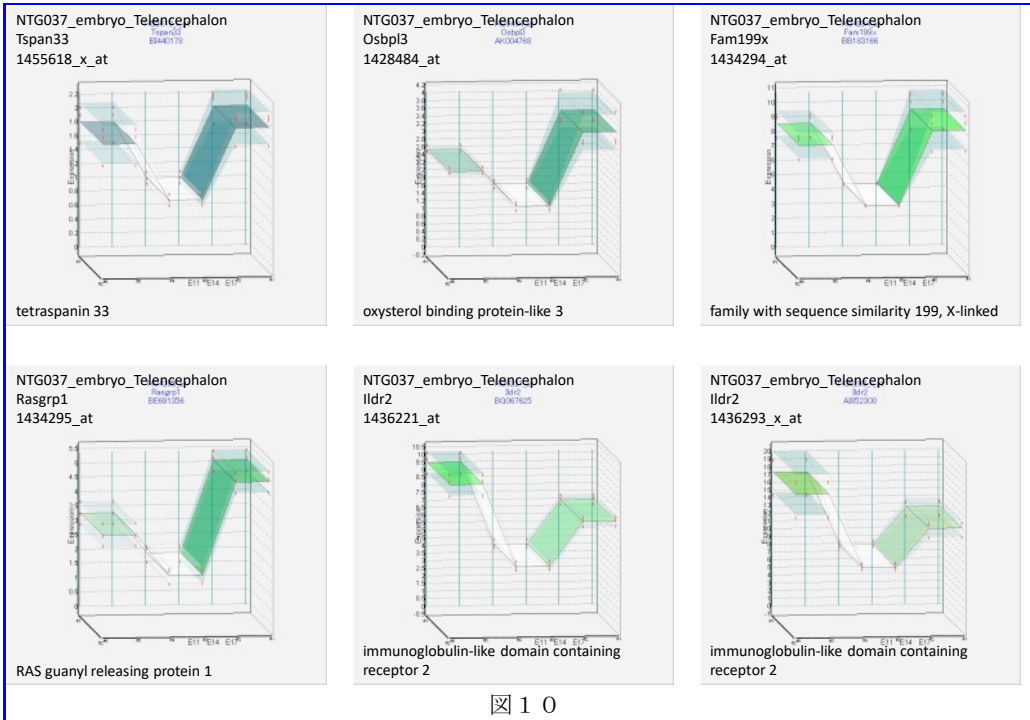


図 9

[ここに入力]



[ここに入力]