

別添 3

I. 総括研究報告書

研究課題名

家庭用品化学物質が周産期の中樞神経系に及ぼす遅発性毒性の評価系作出に資する研究（H30-化学-一般-003）

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、先行研究(H20-化学-一般-009、H23-化学-一般-004、H27-化学-一般-007)にて開発した評価系による独自の知見を応用することで、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦（胎児）や小児を上記の様なシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量暴露による遅発性の中樞神経系への影響を検討する。

H30 年度の研究として、(1) 発生発達期にかけてのペルメトリンの低用量長期飲水投与による成熟後の中樞神経系への影響解析と (2) 発生発達期にかけての塩化トリブチルスズの低用量長期飲水投与による成熟後の中樞神経系への影響解析、(3) 発生-発達期における化学物質暴露影響評価に関する国際的なガイドラインの作出に向けた取り組みを行った。

(1) 雌雄マウスを交配させるとともに 0.3ppm ペルメトリンを含んだ飲水投与を開始し、妊娠期および出産期-授乳期を通して雌マウスに飲水投与を継続し、得られた産仔雄マウス（生後 4 週齢時に離乳し、以後は通常飲水に切り替えた）を用いて生後 10 週齢時に行動解析を行った結果、投与群マウスにオープンフィールド試験における総移動距離の減少と条件付け学習記憶試験における音連想記憶度と対応するすみ率の低下が有意に認められた。さらに行動解析後のマウス脳切片を用いた各種神経分化マーカーによる免疫組織化学解析の結果、成熟ニューロン数には影響が認められないものの未分化ニューロン数の増加が認められた。またグリア細胞であるアストロサイト数の減少と未発達な突起を持つアストロサイトの増加が確認できた。(2) 塩化トリブチルスズ（かつて塗料剤として使用されたが現在では特定化学物質として指定されている）を 0.025、0.25、2.5ppm に調整し、妊娠 11.5 日齢の雌マウスに飲水投与を開始し、妊娠期および出産期、授乳期を通して雌マウスに飲水投与を継続し、得られた産仔雄マウス（生後 4 週齢時に離乳し、以後は通常飲水に切り替えた）を用いて生後 12-13 週齢時に行動解析を行った。その結果、いずれも空間連想記憶異常が疑われた。特に高用量投与群においては音連想記憶異常を伴うものであった。幼若期と成熟期におけるマウス海馬神経回路への塩化トリブチルスズ添加による直接影響の差違について、膜電位感受性色素を用いたイメージング解析を行った結果、40pM の低濃度にて、急性影響を受ける部位に違いがあることが示唆された。(3) OECD テストガイドラインの TG426 を補強するための、情動行動（不安関連行動）への影響、および学習記憶行動への影響を評価するバッテリー式のマウス行動評価系プロトコールの提案を行った。その際、従来のプロトコールでは不十分であった行動解析試験施行前のマウスの馴化と行動解析試験中の実験環境制御に関する記載も補強した。

以上の結果から、家庭用品に使われる一部の化学物質について、マウスでの発生-発達期（周産期を含む）におけるデータが収集できた。また、発生-発達期（周産期を含む）を対象とした国際的ガイドラインへの提言のためにも、家庭環境レベル、生活環境レベルにおける化学物質暴露による神経行動毒性の強度を明らかにするために、引き続きデータを収集するとともに、機能変調に対応する神経科学的物証を捉える必要があると考えられる。

【研究組織】

代表：種村 健太郎

東北大学大学院 農学研究科・教授

分担：掛山 正心

早稲田大学 人間科学学術院・教授

分担：富永 貴志

徳島文理大学 神経科学研究所・教授

分担：中島 欽一

九州大学大学院 医学研究院・教授

分担：北嶋 聡

国立医薬品食品衛生研究所 毒性部・部長

分担：菅野 純

独立行政法人 労働者健康安全機構

日本バイオアッセイ研究センター・所長

分担：五十嵐 勝秀

星薬科大学 創薬科学学域・教授

分担：今村 拓也

九州大学大学院 医学研究院・准教授

協力：平舘 裕希

東北大学大学院 農学研究科・助教

A. 研究目的

家庭用品は、それに求められる機能が多様であり、種々の化学物質が使われている。その中にはフタル酸やビスフェノール A といった低分子化学物質に代表される物質や、核内受容体や神経伝達物質受容体などに対して低濃度で作動性を発揮することが考えられる物質等が含まれている。このような特性を有する物質には、申請者らの今までの研究から、周産期にある動物の中枢神経系にシグナル異常を引き起こし、成熟後に遅発性の有害影響を誘発することが示唆されるものもある。世代や性別を問わず、妊婦（胎児）や小児を含む国民が広く日常的に長期に渡って接する家庭用品に関しては、この観点からの有害性評価の確立をすることには大きな意義があると考えられる。

本研究は、先行研究(H20-化学-一般-009、H23-化学-一般-004、H27-化学-一般-007)にて開発した評価系による独自の知見を応用することで、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦（胎児）や小児を上記の様なシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量暴露による遅発性の中枢神経系への影響を検討する。近年の使用量が増加傾向にある物質や中枢神経系の発生発達に関わる受容体に対して標的性があることが

知られている物質として塗料剤（研究1年目：トリブチルスズ化合物類として現在は規制対象である塩化トリブチルスズ）、ゴム製品老化防止剤（研究2年目ビスフェノール系化合物類を予定）、及び防虫加工剤（研究3年目：ピレスロイド系化合物類を予定）を用いて、周産期マウスへの経胎盤投与や経乳投与を行い、成熟後に、個体・器官（システム）レベル、組織・細胞レベル、分子レベルに生じた影響を実験的に捉えることによって生活環境レベルでの低用量暴露による遅発性の中枢神経系への影響に関するデータを収集する。具体的な毒性評価指標は、先行研究において遅発性毒性が明らかとなった既知化学物質の結果を基準として、定量的に評価する。

B. 研究方法

従来型の毒性試験法による毒性情報が利用可能で、周産期暴露による中枢神経毒性に関する情報がない、または中枢神経系に発現している各種受容体に対して親和性がある化学物質を選択し、実際の用途を想定した低用量にて長期飲水投与（発生発達期投与については妊娠マウスを介しての経胎盤投与および授乳マウスを介しての経乳投与）を行い（種村、平舘）、成熟期（生後12週～13週）のマウスについて以下の個体・器官（システム）レベル、組織・細胞レベル、分子レベルでの解析を行い、低用量暴露による遅発性の中枢神経系への影響に関するデータを収集する。

【個体・器官レベルでの影響解析と毒性評価】

周産期投与が12週齢時マウスの情動認知行動に及ぼす影響を、オープンフィールド試験、明暗往来試験、及び、条件付け学習記憶試験（行動解析バッテリー試験）により定量的に評価する（種村）。この行動解析バッテリー試験は、測定機材及びプロトコルを先行研究において開発したもので、非常に高い再現性と精度を発揮する。行動解析バッテリー試験後のマウスについて、血液や唾液中の液性因子への影響を評価し、情動認知行動影響との関連性を検討する（掛山）。また、膜電位感受性色素を利用したマウス脳神経回路イメージング解析を同動物の海馬スライスを用いて実施し、影響を受けた脳神経回路の部位と程度を明らかにする（富永）。

【組織・細胞レベルでの影響解析と毒性評価】

行動解析バッテリー試験後のマウス脳について

病理組織学解析を行い、光学顕微鏡レベルでの脳組織構築への影響（種村）、組織化学レベル、およびタンパク発現レベルでの神経突起発達への影響を明らかにする（種村、平舘）。また、先行研究で中枢神経異常と高い相関性を示すことが明らかとなった神経幹細胞の動態の変化を、各種神経分化マーカーを用いて解析する（中島）。

【分子レベルでの影響解析と毒性評価】

行動解析バッテリー試験後のマウス脳より得られた海馬について、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を実施し、その遺伝子発現プロファイルを明らかにする（北嶋）とともに、先行研究にて蓄積した知見に基づくカスケード解析による毒性発現メカニズムの *in silico* 推定を行う（菅野）。こうした分子メカニズム解明研究による裏付けによって、前述の個体・器官（システム）レベルおよび組織・細胞レベルでの解析結果の人への外挿を客観的に行うことが可能となる。また、全ゲノムレベルでの DNA メチル化様式への影響に関する情報を蓄積する（五十嵐）とともに、近年、生物学的意義が明らかになり、有望な毒性指標としての利用が期待されるノン・コーディング RNA への影響の有無と程度を検討する（今村）。

個体・器官（システム）レベル、組織・細胞レベル、分子レベルでの具体的な毒性評価指標は、すでに人で毒性が明らかとなっている既知化学物質や、先行研究において遅発性毒性が明らかとなった化学物質の結果を基準として参照することにより定量的に評価する。これによって、家庭用品に含まれる化学物質の周産期暴露による遅発性の中枢神経毒性の高精度な有害性評価が普遍性を持って実施可能となる。

【発生-発達期における化学物質暴露によって成熟後に顕在化する影響評価に関する国際的なガイドラインの作出に向けた取り組み】

前述の中枢神経系への遅発性の有害影響を高精度かつ定量的に把握する為に開発しその性能が本研究で確認された試験法を元とし、行政対応目的で使用する為のバリデーションに耐えるガイドラインへの適用を目指す。また、既に家庭用品規制法によって規制された化学物質を含め、対象とする化学物質について、遅発性の中枢影響が認められた場合、その誘発分子機序を明らかにすることにより、人への外挿性を検討しつつ、当該物質に

ついて規制のあり方の検討に資する情報を提供する。

（※）研究代表者を二重下線、研究分担者を下線、研究協力者を下点線で示した。

倫理面への配慮：動物実験については、その計画及び実施に際して、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、各研究者が所属の研究機関が定める動物実験に関する規定・指針を遵守した。

C. 研究結果

H30 年度の研究として、(1) 発生発達期にかけてのペルメトリン（当初計画では研究開始 1 年目に検討予定であった）の低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析と (2) 発生発達期にかけての塩化トリブチルスズの低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析。また (3) 発生-発達期における化学物質暴露影響評価に関する国際的なガイドラインの作出に向けた取り組みを行った。

(1) 発生発達期にかけてのペルメトリンの低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析：雌雄マウスを交配させるとともに 0.3ppm ペルメトリンを含んだ飲水投与を開始した。尚、用量設定はペルメトリンの一日摂取許容量 (ADI) から算出した。妊娠期および出産期、授乳期を通して雌マウスに飲水投与を継続した。解析には産仔雄マウスについてのみ施行することとし、生後 4 週齢時に離乳し、以後は通常飲水に切り替え、生後 10 週齢時に行動解析（オープンフィールド試験、明暗往来試験、条件付け学習記憶試験）を行った。その結果、投与群マウスにオープンフィールド試験における総移動距離の減少と条件付け学習記憶試験における音連想記憶度と対応するすくみ率の低下が有意に認められた。また明暗往来試験における暗所潜在時間の増加傾向が認められた（種村、北嶋）。さらに行動解析後のマウス脳切片を用いた各種神経分化マーカーによる免疫組織化学解析から、投与群マウスの海馬における神経幹細胞分化動態に影響が認められた。すなわち、成熟ニューロン数には影響が認められないものの未分化ニューロン数の増加が認められた。またグリア細胞であるアストロサイト数の減少と未発達な突起を持つアストロサイトの増加が確認できた（種村、中島）。

(2) 発生発達期にかけての塩化トリブチルスズの低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析：塩化トリブチルスズ（かつて塗料剤として使用されたが現在では特定化学物質として指定されている）を 0.025、0.25、2.5ppm に調整（TDI 値を元に、安全係数として 10、100、1000 を用いて算出した）し、妊娠 11.5 日齢の雌マウスに飲水投与を開始し、妊娠期および出産期、授乳期を通して雌マウスに飲水投与を継続した。解析には産仔雄マウスについてのみ施行することとし、生後 4 週齢時に離乳し、以後は通常飲水に切り替えた。平成 30 年 1 月 7 日よりバッテリー式の行動解析（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）を行った結果、いずれも高架式十字迷路試験における総移動量、解放部滞在時間、総アーム選択数の増加傾向を示すとともに、空間連想記憶異常が疑われた。また、特に高用量投与群においては音連想記憶異常を伴うものであった（種村）。また、脳内分子の定量解析から行動解析後の脳に興奮性神経伝達情報のかく乱が疑われた（掛山）。一方で、成体への投与においては、神経幹細胞への影響は認められなかった（中島）。今後、組織・細胞レベルでの影響解析（種村、富永、中島、掛山、平舘）を重ねるとともに、分子レベルでの影響解析（北嶋、五十嵐、今村）を深める目的で、エピゲノム様式解析の高精度化を進める（五十嵐）。さらにマウス胎仔脳および脳オルガノイドをシングルセル RNA-seq に供与し、シングルセルレベルでの RNA 発現変動検出パイプライン固め（今村）を行った。また、幼若期と成熟期におけるマウス海馬神経回路への塩化トリブチルスズ添加による直接影響の差違について、膜電位感受性色素を用いたイメージング解析を開始した。その結果、40pM の低濃度にて、急性影響を受ける部位に違いがあることが示唆された（富永）。

(3) 発生-発達期における化学物質暴露影響評価に関する国際的なガイドラインの作出に向けた取り組み：OECD テストガイドラインの TG426 を補強するための、情動行動（不安関連行動）への影響、および学習記憶行動への影響を評価するバッテリー式のマウス行動評価系プロトコール（オープンフィールド試験、明暗往来試験、条件付け学習記憶試験、プレパルス驚愕反応抑制試験）の提案

（Standard Project Submission Form を OECD Advisory Group on Endocrine Disruptors Testing and Assessment に提出）を行った。その際、従来のプロトコールでは不十分であった行動解析試験施行前のマウスの馴化と行動解析試験中の実験環境制御に関する記載も補強した。その結果、良好な反響が得られるとともに、他の学習記憶行動解析試験と比較した優位性についての説明と、提出データの補強を行っている（菅野、種村）。

D. 考察

(1) 発生発達期にかけてのペルメトリンの低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析：行動解析結果から、新規場面での適応不全と記憶想起に異常が疑われた。しかしながら、それらは先行研究で得られたネオニコチノイド系農薬成分の投与に比較し、軽度と言えるものであった。また海馬における神経幹細胞分化動態への影響は上述の行動影響と対応する神経科学的物証と考えられた。

(2) 発生発達期にかけての塩化トリブチルスズの低用量長期飲水投与による成熟後の中枢神経系への影響解析：前述のペルメトリンを用いた解析における交配時からの投与は、雌雄の配偶子形成への影響の有無を排除できないため、妊娠マウスへの投与を投与開始点とした。すでに規制対象である塩化トリブチルスズを使用した本研究によって、発生-発達期における他の化学物質の中枢影響との毒性強度の比較が可能となると考えている。

(3) 発生-発達期における化学物質暴露影響評価に関する国際的なガイドラインの作出に向けた取り組み：行動解析試験施行前のマウスの馴化と行動解析試験中の実験環境制御を含めた我々のプロトコールは OECD における各国委員からの評価は非常に高く、さらに関連するデータを収集し、より妥当性を高める必要があると考えられた。

E. 結論

家庭用品に使われる一部の化学物質について、マウスでの発生-発達期（周産期を含む）におけるデータが収集できた。発生-発達期（周産期を含む）を対象とした国際的ガイドラインへの提言のためにも、家庭環境レベル、生活環境レベルにおける化学物質暴露による神経行動毒性の強度を明らか

にするために引き続きデータを収集するとともに、機能変調に対応する神経科学的物証を捉える必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

Epigenetic Regulation of Human Neural Stem Cell Differentiation. Honda M, Nakashima K, Katada S. In: Buzanska L. (eds) Human Neural Stem Cells. Results and Problems in Cell Differentiation, 2018;66:125-136. Springer, Cham.

2) 雑誌

Hiradate Y, Sasaki E, Momose H, Asanuma H, Furuhashi K, Takai M, Aoshi T, Yamada H, Ishii KJ, Tanemura K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of screening method for intranasal influenza vaccine and adjuvant safety in preclinical study. *Biologicals*. 55: 43-52., 2018.

Sakai K, Ideta-Otsuka M, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Igarashi K, Tanemura K. Effects of doxorubicin on sperm DNA methylation in mouse models of testicular toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 498(3): 674-679., 2018.

Yamada K, Hiradate Y, Goto M, Nishiyama C, Hara K, Yoshida H, Tanemura K. Potassium bromate disrupts mitochondrial distribution within murine oocytes during in vitro maturation. *Reprod Med Biol*. 17(2):143-148., 2018.

Kurita-Suzuki A, Kamo Y, Uchida C, Tanemura K, Hara K, Uchida T. Prolyl isomerase Pin1 is required sperm production by promoting mitosis progression of spermatogonial stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 497(1):388-393., 2018.

Ohtani N, Suda K, Tsuji E, Tanemura K, Yokota H, Inoue H, Iwano H. Late pregnancy is vulnerable period for exposure to BPA. *J Vet Med Sci*. 30;80(3):536-543., 2018.

ioneer factor NeuroD1 rearranges transcriptional and epigenetic profiles to execute microglia-neuron conversion. Matsuda T, Irie T, Katsurabayashi S, Hayashi T, Nagai T, Hamazaki N, Adefuin AM, Miura F, Ito T, Kimura H, Shirahige K, Takeda T, Iwasaki K, Imamura T and Nakashima K. *Neuron* (in press).

Nox4 Promotes Neural Stem/Precursor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Hippocampus and Restores Memory Function Following Trimethyltin-Induced Injury. Yoshikawa Y, Ago T, Kuroda J, Wakisaka Y, Tachibana M, Komori M, Shibahara T, Nakashima H, Nakashima K, Kitazono T. *Neuroscience*. 2018 Dec 5;398:193-205.

New aspects of glioblastoma multiforme revealed by similarities between neural and glioblastoma stem cells. Kawamura Y, Takouda J, Yoshimoto K, Nakashima K. *Cell Biol Toxicol*. 2018 Dec;34(6): 425-440.

Np95/Uhrf1 regulates tumor suppressor gene expression of neural stem/precursor cells, contributing to neurogenesis in the adult mouse brain. Murao N, Matsubara S, Matsuda T, Noguchi H, Mutoh T, Mutoh M, Koseki H, Namihira M, Nakashima K. *Neurosci Res*. 2018 May 31. pii: S0168-0102 (18) 30276-1.

Canonical TGF- β Signaling Negatively Regulates Neuronal Morphogenesis through TGIF/Smad Complex-Mediated CRMP2 Suppression. Nakashima H, Tsujimura K, Irie K, Ishizu M, Pan M, Kameda T, Nakashima K. *J Neurosci*. 2018 May 16; 38(20): 4791-4810.

Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. Sakai A, Matsuda T, Doi H, Nagaishi Y, Kato K, Nakashima K. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Apr 17;115(16):4270-4275.

Prior Treatment with Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Boosts Human Neural Stem Cell Transplantation-Mediated Functional Recovery After Spinal Cord Injury. Uezono N, Zhu Y, Fujimoto Y, Yasui T, Matsuda T, Nakajo M, Abematsu M, Setoguchi T, Mori S, Takahashi HK, Komiya S, Nishibori M, Nakashima K. Stem Cells. 2018 May; 36(5): 737-750.

2. 学会発表

酒井和哉、大塚(出田) まき、斉藤洋克、平舘裕希、原健士朗、五十嵐勝秀、種村健太郎、「精子エピゲノム影響評価による非侵襲的な早期精巣毒性バイオマーカーの探索」第12回日本エピジェネティクス研究会年会(2018. 5. 24-25)、札幌

種村健太郎、「周産期における低用量化学物質暴露が引き起こす情動認知行動毒性評価系開発に関する最近の知見」第45回日本毒性学会学術年会(2018. 7. 18-20)、大阪府

Hirokatsu Saito, Takashi Tominaga, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura, 「Early life exposure to low levels of permethrin exerts slight impairment of central nervous system in male mice」新学術領域「個性」創発脳・第1回国際シンポジウム(2018. 7. 24-25)、京都市

Kazuya Sakai, Masafumi Sekine, Jin Hiura, Hiroaki Okae, Takashi Tominaga, Takahiro Arima, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura, 「Chemical-Induced epigenetic effects on mouse sperm using valproic acid」新学術領域「個性」創発脳・第1回国際シンポジウム(2018. 7. 24-25)、京都市

Kohei Umezu, Yuuki Hiradate, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura, 「Sperm migration is regulated by stromal cell-derived factor 1 in Japanese Black cattle」第111回日本繁殖生物学会大会(日中韓国際シンポジウム)(2018. 9. 12-16)、上田市

梅津康平、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎、「ウシ精子走化性因子の特定と制御機構の解明」第2回日本胚移植技術研究会大会、(2018. 9. 20-21)、津市

Hirokatsu Saito, Kenshiro Hara, Takashi Tominaga, Kinichi Nakashima, Kentaro Tanemura, 「Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory associated with glial cell disturbance in adult male mice」次世代脳プロジェクト-冬のシンポジウム、(2018. 12. 12-14)、東京都

Kazuya Sakai, Masafumi Sekine, Jin Hiura, Hiroaki Okae, Takashi Tominaga, Takahiro Arima, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura, 「Paternal VPA-exposure affects the offspring's behavior through sperm DNA methylation」次世代脳プロジェクト-冬のシンポジウム、(2018. 12. 12-14)、東京都

後藤萌、斉藤洋克、原唯花、富永貴志、種村健太郎、「マウス行動様式と海馬神経回路機能～系統間差と交雑影響～」次世代脳プロジェクト-冬のシンポジウム、(2018. 12. 12-14)、東京都

斉藤洋克、原健士朗、富永貴志、中島欽一、種村健太郎、「低用量ペルメトリン早期慢性暴露によるマウス次世代雄個体行動影響」第21回環境ホルモン学会研究発表会、(2018. 12. 15-16)、東京都

中島欽一〇: 転写因子 NeuroD1によるミクログリアからニューロンへの分化転換とそのメカニズム、第41回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2018年11月28日-30日(28日)(シンポジウム)

中島欽一〇: 転写因子ND1によるミクログリアからニューロンへの直接分化転換メカニズムの解明、神経発達・再生研究会、名古屋市、名古屋市立大学病院、2018年10月17-18日(17日)

中島欽一〇: 損傷部保全と神経幹細胞移植の併用による脊髄損傷治療法の開発、Walk Again2018、東京都、秋葉原コンベンションホール、2018年10月13日(講演)

中島欽一[○]: Preservation of the injured site boosts up neural stem cell transplantation-mediated functional recovery after spinal cord injury、第61回日本神経化学会大会、神戸市、神戸国際会議場、2018年9月6日-8日(7日)(シンポジウム)

山下りえ[○]、堅田明子、中島欽一 : Analysis of the impact of choroid plexus on adult neurogenesis focusing on a key chronic inflammatory regulator, Angiopoietin-like protein 2、第41回日本神経科学大会、神戸市、神戸コンベンションセンター、2018年7月26日-29日(27日)(ポスター)

松原周蔵[○]、村尾直哉、松田泰斗、中島欽一 : Hemi-methylated DNA recognition factor, Np95/UHRF1, regulates the behavior of adult neural stem/progenitor cells、第41回日本神経科学大会、神戸市、神戸コンベンションセンター、2018年7月26日-29日(26日)(ポスター)

中島欽一[○]: Interplay between cell extrinsic cues and intrinsic epigenetic programs in the regulation of developmental stage-dependent fate specification of neural stem cells、第41回日本神経科学大会、神戸市、神戸コンベンションセンター、2018年7月26日-29日(28日)(シンポジウム)

中島欽一[○]: Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure increases seizure susceptibility in adult mice、国際シンポジウム、京都市、京都大学、2018年7月24日-25日(25日)

山下りえ[○]、堅田明子、中島欽一 : Analysis of the effects of choroid plexus on adult neurogenesis by focusing on a chronic inflammatory regulator, Angiopoietin-like protein 2、第16回幹細胞シンポジウム、福岡市、九州大学医学部百年講堂、2018年6月1日-2日(2日)(ポスター)

松原周蔵[○]、村尾直哉、松田泰斗、中島欽一 : The hemi-methylated DNA recognition factor, Np95 maintains adult hippocampal neurogenesis、第16回

幹細胞シンポジウム、福岡市、九州大学医学部百年講堂、2018年6月1日-2日(2日)(ポスター)

堅田明子[○]、本田瑞季、中島欽一 : Decoding mouse embryonic neural stem cell fate by BMP2 responsiveness、第16回幹細胞シンポジウム、福岡市、九州大学医学部百年講堂、2018年6月1日-2日(2日)

今村拓也[○]、佐野坂司、浜崎伸彦、Chai Muh Chyi、五十嵐勝秀、大塚まき、三浦史仁、伊藤隆司、藤井信之、池尾一穂、中島欽一 : 転写因子を基盤としたマウス神経幹細胞のDNAメチローム変換、第12回日本エピジェネティクス研究会、札幌市、かでの2・7、2018年5月24日-25日(24日)(ポスター)

堅田明子[○]、本田瑞季、中島欽一 : 骨形成因子の応答性から読み解く、発生期神経幹細胞の分化運命決定機構、第12回日本エピジェネティクス研究会、札幌市、かでの2・7、2018年5月24日-25日(24日)(ポスター)

土井浩義[○]、外須美夫、中島欽一 : 幼少期ミダゾラム暴露によるマウス海馬神経幹細胞の挙動解析とニューロン新生に与える影響、第65回日本麻酔科学会学術集会、横浜市、パシフィコ横浜、2018年5月17日-19日(ポスター)

Doi, H., Matsuda, T., Shirozu, K., Hoka, S., Nakashima, K. : Effects of Neonatal Exposure to Midazolam on Neural Stem/Progenitor Cell Behavior in the Adult Mouse Hippocampus, Anesthesiology, San Francisco, October 13-17, 2018

Nakashima, K. : Prior inhibition of HMGB1 boosts up human neural stem cell transplantation-mediated functional recovery after spinal cord injury, The 21st Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences, Grand Hilton, Seoul, August 30-31, 2018

Nakashima, K. : Preservation of damaged tissue by prior inhibition of HMGB1 boosts human neural

stem cell transplantation-mediated functional
recovery after spinal cord injury, STEM CELL
CROSSROADS, Shanghai, China, May 7-10, 2018

G. 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 |

