

様式との整合性を示すと考えられた。今後、形態解析およびタンパク発現解析等による神経科学的補強が必要である。

E. 結論

BPAFの周産期暴露による遅発神経影響の実体として行動異常とそれに伴う遺伝子発現様式を捉えることに成功した。今後、その異常度を検討し、毒性学的な位置づけを明瞭化する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍 なし。

2) 雑誌

1: Hiradate Y, Hoshino Y, Tanemura K, Sato E. C-type natriuretic peptide inhibits porcine oocyte meiotic resumption. *Zygote*. 2013 Jan 18;1-6.

2: Ohashi Y, Hoshino Y, Tanemura K, Sato E. Distribution of protein disulfide isomerase during maturation of pig oocytes. *Anim Sci J*. 2013 Jan;84(1):15-22.

3: Macchiarelli G, Palmerini MG, Nottola SA, Cecconi S, Tanemura K, Sato E. Restoration of corpus luteum angiogenesis in immature hypothyroid rats after thyroxine treatment:

morphologic and molecular evidence.

Theriogenology. 2013 Jan 1;79(1):116-26.

4: Sakurai M, Sato Y, Mukai K, Suematsu M, Fukui E, Yoshizawa M, Tanemura K, Hoshino Y, Matsumoto H, Sato E. Distribution of tubulointerstitial nephritis antigenlike 1 and structural matrix proteins in mouse embryos during preimplantation development in vivo and in vitro. *Zygote*. 2012 Oct 1;1-7.

5: Igarashi K, Kitajima S, Aisaki K, Tanemura K, Taquahashi Y, Moriyama N, Ikeno E, Matsuda N, Saga Y, Blumberg B, Kanno J. Development of humanized steroid and xenobiotic receptor mouse by homologous knock-in of the human steroid and xenobiotic receptor ligand binding domain sequence. *J Toxicol Sci*. 2012;37(2):3380.

2. 学会発表

種村 健太郎、古川 佑介、大塚 まき、五十嵐 勝秀、相崎 健一、北嶋 聡、佐藤 英明、菅野 純
発生-発達期の神経シグナルかく乱による遅発中枢影響解析-幼若期マウスへのイボテン酸投与による成熟期の脳高次機能障害について- [第39回日本毒性学会学術年会]2012年7月

H. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
(化学物質リスク研究事業)
中間評価ヒアリングの報告

研究課題名

神経系発生-発達期の化学物質暴露による
遅発中枢影響解析に基づく
統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究

研究代表者

東北大学大学院
動物生殖科学分野
種村健太郎

1

本研究班の狙い

先行研究による成果を踏まえ、特に胎児や子どもへの化学物質暴露による
遅発性の情動認知行動異常を今後の行政施策へ反映させる必要性を考慮した、

「標準プロトコールの確立」及び「客観的評価指標の提案」を目指す。

具体的には、神経系発生-発達期において
重要な役割を演じている受容体である、エストロゲン受容体(ER)に
焦点を合わせて、その遺伝子改変マウスから評価指標を設定し、
ER結合性が高いとされる被験化学物質を用い、

- ①情動認知行動解析、
- ②神経科学的物証の収集を元に
- ③「情動認知行動スコア」と「神経科学物証スコア」の作成するとともに
- ④情動認知行動異常発現メカニズム解明を行い、

標準プロトコールの確立を目指す。

2

研究遂行における指針



神経系発生-発達期における化学物質投与による
エストロゲン受容体(ER)シグナルかく乱を起点とした、
遅発中枢影響の実態を究明し、
その性質と強度を毒性学的に客観的に判断する。

①情動認知行動解析

山田(理研脳センター)、種村(東北大学)

②神経科学的物証の収集

富永(徳島文理大)、岩野(酪農学園大)、種村(東北大学)

③「情動認知行動スコア」と「神経科学物証スコア」の作成

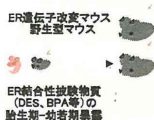
五十嵐(国立衛生研)、種村(東北大学)

④情動認知行動異常発現メカニズム解明

中島(奈良先端大)、五十嵐(国立衛生研)、北嶋(国立衛生研)

3

本研究遂行における指針



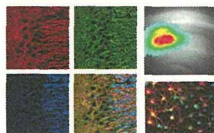
神経系発生-発達期における化学物質投与による
エストロゲン受容体(ER)シグナルかく乱を起点とした、
遅発中枢影響の実態を究明し、
その性質と強度を毒性学的に客観的に判断する。

①情動認知行動解析



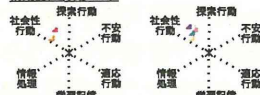
相互検証による対応付け

②神経科学的物証の収集



③「情動認知行動スコア」と「神経科学物証スコア」の作成

情動認知行動スコア



神経科学物証スコア



④情動認知行動異常発現メカニズム解明



ヒトへの外挿



高い安全性の確保へ...

4

本研究の進捗状況

ビスフェノールAのような、評価が難しいとされてきた化学物質について

早期暴露による遅発影響があるのか？

毒性学的に、どのような位置づけになるのか？

を科学的な指標を用いて評価可能とすることを目標とした。

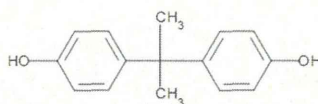
そこで、**低用量ビスフェノールA(BPA)として、
0ppm、0.06ppm、1ppm、15ppmの濃度にて、
交配から、産仔マウスの離乳まで飲水に混合投与し、
成長後(12-14週齢)の雄産仔マウスについて、
遅発中枢影響を検討した。**

【BPAのTDI : 0.05mg/kg/day】

5

本研究の進捗状況

ビスフェノールA(BPA)



体重の約1/5～1/10を一日の飲水量とすると、

0.06 ppm → 0.003～0.006mg/kg/day

1 ppm → 0.05～0.1mg/kg/day

15 ppm → 0.75～1.5mg/kg/day

【BPAのTDI : 0.05mg/kg/day】

6

トピック1

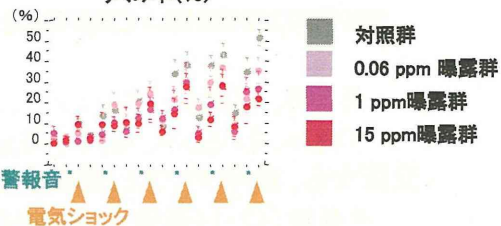
本研究の進捗状況

神経系発生-発達期のBPA曝露により、
成長後のマウスに軽度の学習異常が生じる。

条件付け学習記憶試験



警報音と電気ショックにより、
学習記憶能を測定する。

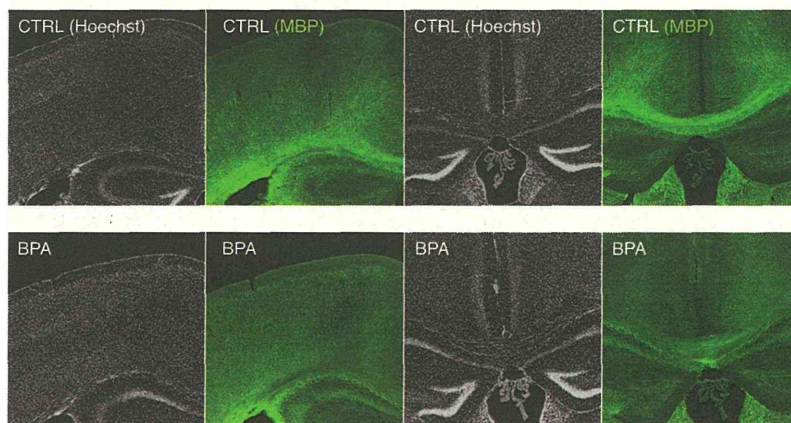
短期記憶形成過程の
すくみ率(%)

7

トピック2-1

本研究の進捗状況

神経系発生-発達期のBPA曝露により、
成長後のマウス終脳に形態異常が認められる。

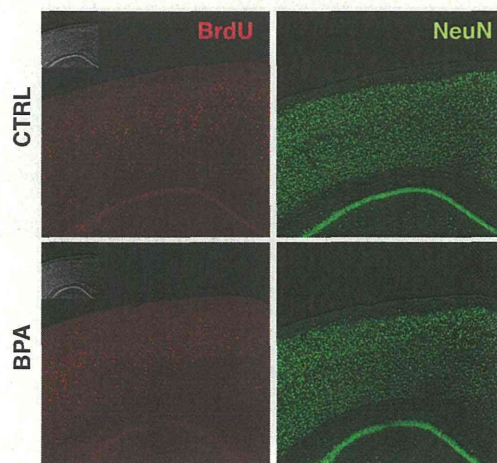


8

トピック2-2

本研究の進捗状況

神経系発生-発達期のBPA曝露により、
成長後のマウス脳に層構造異常が認められる。



19

トピック3

本研究の進捗状況

神経系発生-発達期のBPA曝露により、
成長後のマウス海馬に遺伝子発現抑制傾向が生じる。

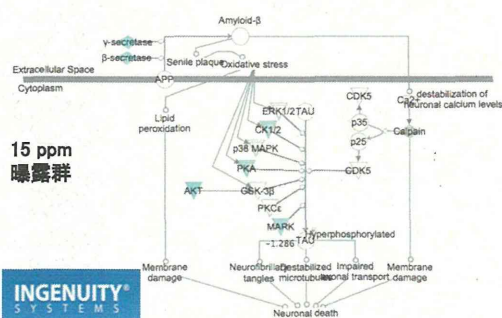


遺伝子発現
増加/抑制
($p < 0.01$, ratio > 1.2)

0.06 ppm 46/116

1 ppm 53/166

15 ppm 曝露群 28/507



神経軸索機能不全が疑われる。

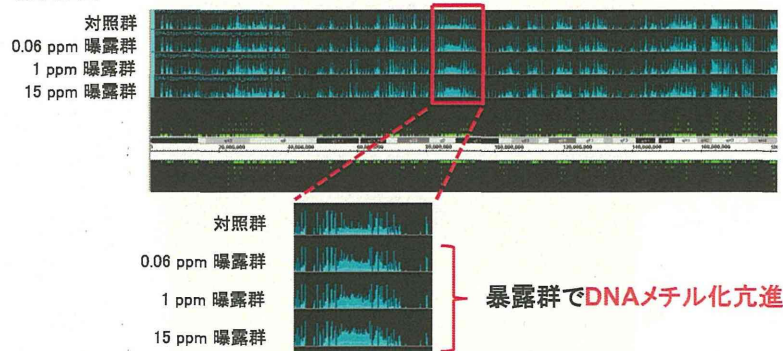
10

トピック4

本研究の進捗状況

神経系発生-発達期のBPA曝露により、
成長後のマウス海馬にエピゲノム影響が生じる。

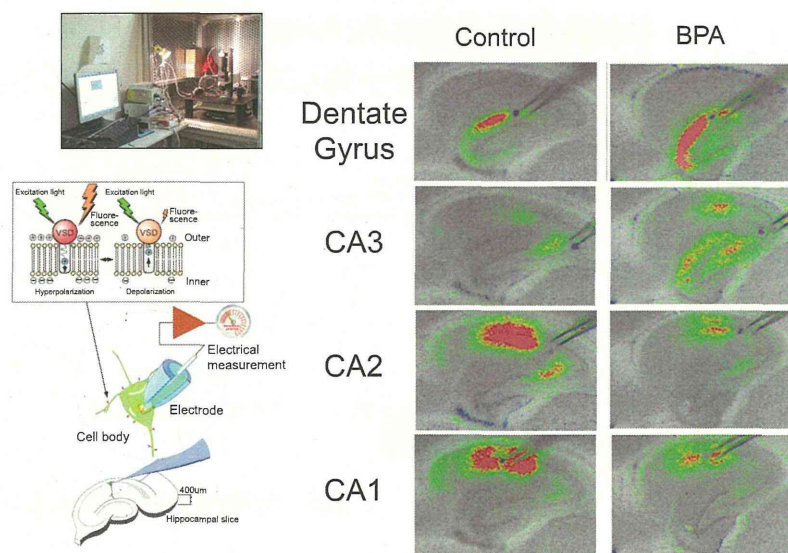
Chr2 DNAメチル化変化解析: MBD2-IP and promoter array



11

トピック5

光計測法による海馬神経回路解析



以上のように、
ビスフェノールAのような、評価が難しいとされてきた化学物質についても、
**早期暴露による遅発影響の検出が可能であり、
そのメカニズムについても解明が期待できる。**

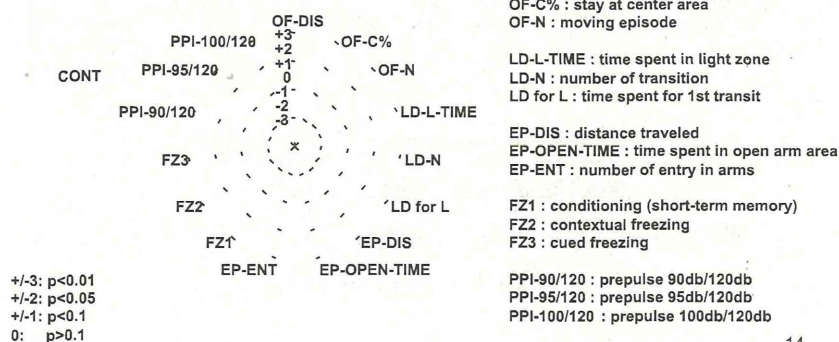
それでは、こうした早期暴露による遅発影響が
毒性学的に、どのような位置づけになるのか？



**客観的な指標を設定する為の
異常の基準点として、
ER遺伝子改変マウスを使用する。**

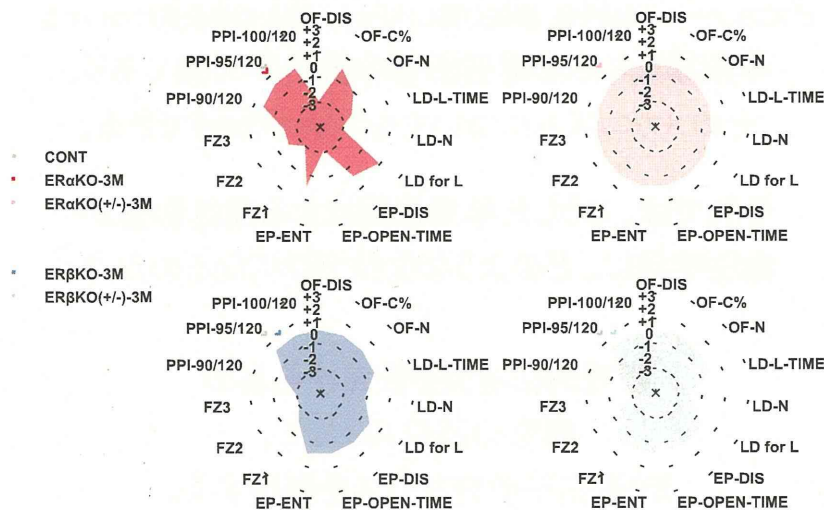
13

ER遺伝子改変マウスの行動解析



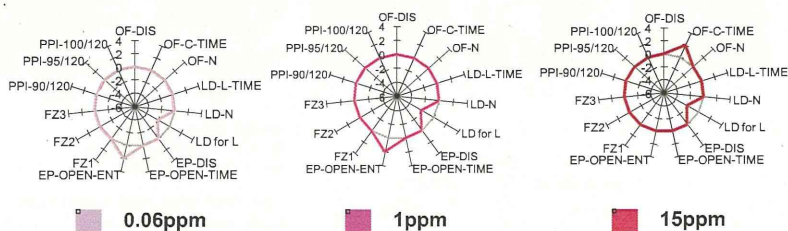
14

ER遺伝子改変マウスの行動解析



15

周産期BPA暴露マウスの行動解析



周産期におけるBPA暴露の結果、
不安関連行動異常が誘発される。
認知行動については、ER遺伝子改変マウスに比べ、
逸脱レベルは小さい。

16

次年度、**ER α ノックダウンマウス**を使用し、
標的タンパクの完全欠損のみならず、
その減少による異常を基準設定に加える。
さらに、神経科学的な指標を設定する。

これによって
スコア化を、より高精度にすることが期待でき、
化学物質の早期暴露による遅発影響について
毒性学的に評価することが可能となる。

17

本研究の進捗状況(その他)

- 1) BPA周産期暴露による産仔の行動影響解析点の早期化
→ **発達過程の未成熟個体での行動異常を捉えつつある。**
- 2) BPA代謝機構に着目した、飼料成分の最適化
→ **飼料中の葉酸量によって、異常検出の高精度化が期待できる。**
- 3) BPA類似化学物質: BPAFの使用。
→ **同投与条件にて、成熟後の空間連想記憶異常を検出した。**
(現在、海馬遺伝子発現解析中)

18

期待される成果

従来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
高精度のリスク評価が、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。

行動様式のプロファイリングによって精神疾患と結びつけるのではなく、
スクリーニングに適した行動試験条件を絞り込むとともに、
形態・機能についての検討事項についても集約することで、
BPAのような評価が難しいと考えられている化学物質をも評価できる
シンプルで高精度な評価システムの構築が可能となる。

19

ヒアリングで受けた意見等

どうやって、普遍化するのか？



異常行動を呈する疾患モデルマウスの利用と、
メカニズム解明研究によって対応していく。

基準点はどこに置くか？

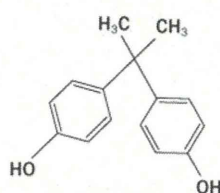


野生型マウスを基準とした逸脱度をもって、スコア化するが、
例えば、ドーモイ酸等の記憶異常を誘発する化学物質を使用した、
異常点を加えることによる、頑強性の向上も検討している。

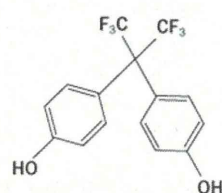
20

発生-発達期ビスフェノール類暴露による 遅発行動影響と中枢解析

21



Bisphenol A



Bisphenol AF

**ビスフェノールAF(BPAF)として、
0ppm、10ppm、100ppmの濃度にて、
交配から、産仔マウスの離乳まで飲水に混合投与し、
成長後(12-14週齢)の雄産仔マウスについて、
遅発中枢影響を検討した。**

22

行動解析



OF

LD

EP

FZ

PPI

23

行動解析



OF

LD

EP

FZ

PPI

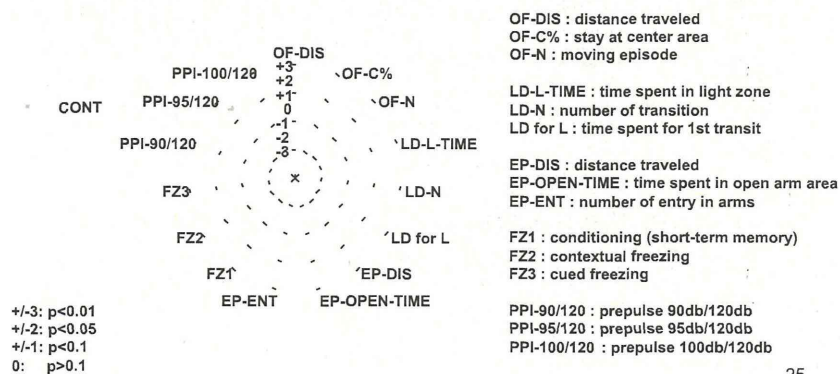
条件付け学習記憶試験については、
BPA暴露実験時に準じて、
電気ショックを弱め、ショック回数を増やした。



特に短期記憶形成過程への影響評価の
高度化を期待できる。

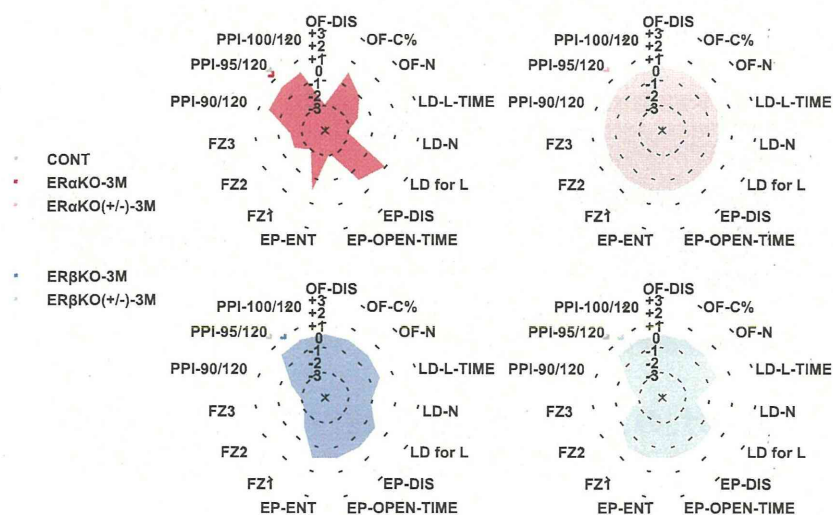
24

ER遺伝子改変マウスの行動解析



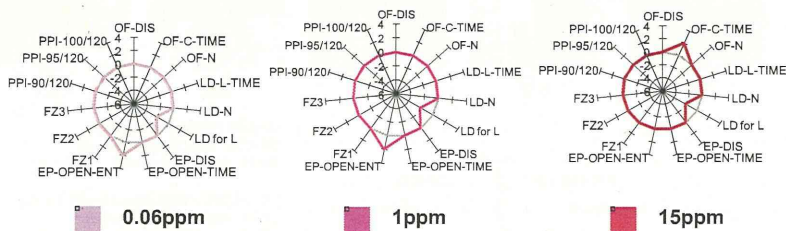
25

ER遺伝子改変マウスの行動解析



26

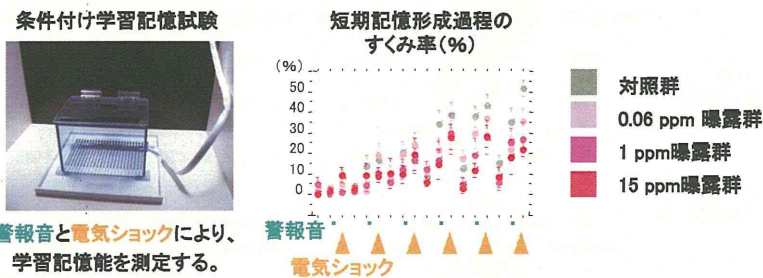
周産期BPA暴露マウスの行動解析



ER遺伝子改変マウスとして、ER α ノックダウンマウスを加えることで、スコアとしての頑強性を高める。

27

神経系発生-発達期のBPA暴露により、成長後のマウスに軽度の学習異常が生じる。



「条件付け」の、さらなる最適化を検討するべきかもしれない。
記憶喪失性貝毒、ドーモイ酸を使用した条件設定を予定

28

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担報告書

神経活動イメージングによる中枢作動性物質の神経回路毒性解析
発生-発達期のビスフェノールA等暴露による神経回路応答変化の機能解析

研究分担者 富永 貴志
徳島文理大学 准教授

研究要旨（200 字位）神経回路機能に対する化学物質の影響-特に認知機能への影響を計測する手段として膜電位感受性色素（VSD）を用いて網羅的な評価を可能にする手法を開発する。ビスフェノールA暴露の影響を調べることを目的とするが、はじめに行動実験において明確な結果の得られているバルプロ酸の遅発毒性の神経回路機構を詳細に検証した。ビスフェノールAは急性効果が見られないことからバルプロ酸の場合と同様に発達後の行動異常を手がかりに機構解析をする必要が考えられた。網羅的機能探索のための新規共焦点顕微鏡の開発、新規パターン刺激イメージング顕微鏡の開発、膜電位感受性蛍光タンパクを用いた解析、単離脳での匂い自然刺激解析など新規のより網羅的で非侵襲的な解析手法の開発を行なっている。

A. 研究目的

これまで情動・認知行動試験では、実際に小児期の化学物質への暴露により、発生・発達期、成熟期において中枢性の異常、影響が認められてきている。この化学物質の中枢神経毒性の遅延性発現の定量化は喫緊の課題である。そのメカニズム解析のために記憶・学習機能の中枢である海馬、海馬-嗅内野-扁桃核の機能、およびその相互作用を定量化することは重要で、それらの中枢神経回路機能の変化を定量化する手法の確立が求められている。本研究では、膜電位感受性色素による神経活動イメージング法を導入して、神経回路活動の定量を行い、ex vivo 実験系（スライス標本）でマウスを材料と用いた毒性試験法を確立する。これにより、中枢神経作動性物質の毒性作用の遅延性発現の定量的なメカニズム解析を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) 遺伝子改変マウスの神経回路機能評価(MIT 利根川研究室との共同研究)

内側嗅内野から CA1 野へ投射する貫通線維のシナプスで細胞特異的にテタヌス毒 (TetX) を発現させた遺伝子改変マウスを用い、その貫通線維に電子刺激を加えた時の応答を光計測法により定量的に比較した。この研究の発展として嗅内野内の神経活動伝達、特に CA2 への活動伝播について検討を加えている。

(2) バルプロ酸による遅発性神経回路改変(中島、種村、五十嵐らとの共同研究)

海馬中の代表的な神経回路としてシャーファー側枝刺激に対応する回路(Sch)、苔状線維刺激に対応する回路(Msy)、貫通線維刺激(PP)に対応する回路の3つに分けて光計測を行った。また、ランニングホイールを使って形質がレスキュー出来るかどうかについても検討した。

(3) ビスフェノールA投与による神経回路の急性応答
上記の3つの神経回路の応答について、ビスフェノールAを還流時の応答を検討した。

(4) より鋭敏な光計測装置開発

(4)-1 新規共焦点顕微鏡の開発

結果に記載

(4)-2 新規パターン刺激イメージング顕微鏡

結果に記載

(4)-3 膜電位感受性蛍光タンパク質 (voltage sensitive fluorescent protein; VSFP) による神経回路解析 (理研トーマスクヌッフェルとの共同研究)

理化学研究所脳科学総合研究センタートーマス・クヌッフェルの研究室にて、子宮内エレクトロポレーションにより膜電位感受性蛍光タンパク質を導入し、2-4 週令まで育ったマウスを徳島文理大学に搬入し、1 日以内にスライス標本を作成し、光計測に供した。また、遺伝子導入によりこの蛋白質を発現させた動物での実験について準備を行なっている。

(4)-4 単離脳標本を用いた匂い自然刺激への神経応答の光計測 (東北大学 飯島研究室との共同研究)

モルモットより嗅球がついた状態で単離した脳標本の嗅球に匂い刺激を加え、その応答を光計測により測定した。

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、徳島文理大学における「徳島文理大学における動物実験と動物の飼養及び保管等に関する規程」にのっとり、あらかじめ実験計画書を同大学実験動物委員会、倫理委員会へ提出し、承認を受け、うえで実施した。

C. 研究結果

(1) 遺伝子改変マウスの神経回路機能評価 (MIT 利根川研究室との共同研究)

内側嗅内野第 3 層 (MECIII) から CA1 野へ投射する貫通線維のシナプスで細胞特異的にテタヌス毒 (TetX) を発現させた遺伝子改変マウスを用い、その貫通線維に電子刺激を加えた時の応答を光計測法により定量的に比較した。

光計測法を用いることにより、通常は刺激部位の同定

などが困難な海馬 CA1 野への側頭葉-アンモン角経路 (temporal ammonic pathway; T経路) での神経伝達が遺伝子改変マウスでは有効に阻害されることが示された。

このマウスでは、事象の前後関係を結びつける学習行動に異常があることが示され、エピソード記憶の神経回路機構として、光計測で示された神経活動が必須であることが示された。

(2) バルプロ酸による遅発性神経回路改変 (中島、種村、五十嵐らとの共同研究)

行動実験、遺伝子発現、組織学的な遅発性異常が確認されているバルプロ酸投与マウスに関して光計測による機能的神経回路改変の検証を行った。

バルプロ酸の薬理作用から考えて抑制性神経系への効果が最も疑われたので、抑制性神経回路の作用を抽出することにした。また、海馬中の代表的な神経回路としてシャーファー側枝刺激に対応する回路 (Sch)、苔状線維刺激に対応する回路 (Msy)、貫通線維刺激 (PP) に対応する回路の 3 つに分けて検定を行うこととした。

その結果、どの神経回路でもコントロール条件での反応は、コントロールマウスとバルプロ酸投与マウスで差が見られなかった。一方、GABAA 受容体の阻害剤であるピクロトキシンを還流すると、コントロールマウスの Sch, Msy 回路で顕著な反応の増大が見られる一方、バルプロ酸投与マウスでは増大が見られなかった。つまり、コントロールマウスでは通常は抑制性の神経回路で神経回路が調節されある一定の活動を示しているのに対して、バルプロ酸投与マウスでは神経回路はいつでも抑制による調節の余地なく目一杯に働いていると考えられる。別の言い方をすると、バルプロ酸の投与によって神経回路の活動の修飾の余地がなくなってしまったといえる。

さらにランニングホイールで運動が、上記の神経回路活動の改変を抑制することを明らかにした。

このような抑制性神経回路の改変を示すのには、膜電位感受性色素によるイメージングは極めて有効であるといえる。

(3) ビスフェノール A 投与による神経回路の急性応答
ビスフェノール A に関して、海馬の神経回路応答では、LTP、LTD などの神経可塑性への影響は指摘されているものの、最も基本的な急性応答に関して不明であったので、まず、急性応答を試した。

バルプロ酸で、すでに試した 3 つの神経回路応答に対するビスフェノール A の効果を、10 μ M、100 μ M、1mM で濃度を変えて検定したところ、1mM では神経応答がほぼ完全に消失する一方、100 μ M では僅かな減弱、10 μ M ではほぼ影響が見られなかった。CA1 野ではペアドパルスでも調べたがシナプス伝達への影響は見られなかった。

このことから、ビスフェノール A への急性応答はほぼないものと考えて良いと思われた。

バルプロ酸での事例から、ビスフェノール A に関しても行動異常を示す投与例を探索し、その個体での神経回路異常を探索する方法が有効と思われる。

(4) より鋭敏な光計測装置開発

(4)-1 新規共焦点顕微鏡の開発

ピンホール板を固定して、ノイズの少ない共焦点顕微鏡を開発するというアイデアで開発を行った。既存の正立落射蛍光顕微鏡(オリンパス BX-51WI)で 20 倍の対物レンズをつけた時の共焦点顕微鏡に関しては完成を見て、性能検定を詳細に行い、共焦点性を確認した。一方、この光学系をより低倍の光学系へ応用する顕微鏡の設計と試作を行い、性能検定を行う。

論文を投稿中である。

(4)-2 新規パターン刺激イメージング顕微鏡

落射蛍光顕微鏡の投光管の光学的共役面に微小なミラーを集積したデジタルミラーデバイスを設置し、観察面に好きなパターンで紫外光による光を照射しケージド化合物による刺激を行いつつ、その神経応答を光計測する顕微鏡を開発している。光学系の微調整を終え、GABA 系の刺激への応用を考えている。

(4)-3 膜電位感受性蛍光タンパク質 (voltage sensitive fluorescent protein; VSFP) による神経回

路解析 (理研トーマスクヌッフエルとの共同研究)

人工的な膜電位感受性分子の代わりに、細胞膜にもともと存在し得る膜電位感受性タンパク質(チャンネル部分が不活性な電位感受性チャンネル)に蛍光タンパク(YFP)をくっつけ神経回路の構成要素に特異的に膜電位感受性の蛍光リポーターを発現させる系を理研のトーマスクヌッフエルのグループが作成している。海馬の錐体細胞特異的に発現する VSFP についてその有効性をテストした。

子宮内エレクトロポレーションの手法で発現させたタンパクについて、発現量の多いスライスを選び、電気刺激に対する応答を調べたところ、最大 0.5 ミリ秒/frame の撮像速度で撮像できた。タンパクの作動速度からいって 2 ミリ秒/frame の撮像速度でのイメージングで最も有効な結果が得られることがわかった。今後、錐体細胞の電気活動だけを有効に計測する上で強力な武器になると考えられる。

現在、共同研究者のところで、この蛋白質を部位特異的に発現させられる遺伝子改変マウスを作成中であり、これが作成された際には in vivo の標本での計測を進める。

(4)-4 単離脳標本での自然刺激神経応答の光計測(東北大学飯島研究室との共同研究)

スライス標本よりもっと自然な状態に近い自然刺激に対する応答を光計測によって計測する試みを開始した。標本として脳を単離して解析可能な単離脳を使用し、嗅球への匂い物質の投与による応答を記録した。自然刺激による神経応答はより鋭敏な神経回路改変の指標として期待できる。今回は実験条件の設定などを行い、基本的な匂い応答の検出に成功した。

D. 考察

光計測法による神経回路機構解析の有効性は(1)遺伝子改変マウスにおける解析によってエピソード記憶の神経回路機構の解明に用いられた点、(2)バルプロ酸の遅発毒性の解析において、抑制性神経回路の発達に影響があることを明瞭に示した点、から明らかである。一方、ビスフェノール A の急性効果については影響が

見られていないが、これはビスフェノール A の急性効果が通常の解析では見られない性質のものであることを示している。今後、バルプロ酸で行ったような解析を行うか、詳細に検討を要する。

新規の光計測の手法開発は急速に進んでおり、新規の共焦点光学系、パターン刺激の応用については既に実用をまっている段階である。一方、今後遺伝子導入による VSFP の応用を進めることは重要である。

E. 結論

今後とも光計測法を軸に、ビスフェノール A を始めとする神経回路の再編成を起こしうる化学物質の神経毒性解析を進めることは、重要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (本研究に関わる主なもの 3 編に◎を付けてください)

1) 書籍

なし

2) 雑誌

◎ Tominaga, T., Tominaga Y. A new non-scanning confocal microscopy module for functional voltage-sensitive dye and Ca^{2+} imaging of neuronal circuit activity. *Journal of Neurophysiology*, (in press).

Kutomi, O., Hori, M., Ishida, M., Tominaga, T., Kamachi, H., Koll, F., Cohen, J., Yamada N and Noguchi M. (2012). Outer Dynein Arm Light Chain 1 Is Essential for Controlling the Ciliary Response to Cyclic AMP in *Paramecium tetraurelia*. *Eukaryotic cell*, 11(5), 645-653.

2. 学会発表 (発表誌名、巻号、ページ、発行年も記入)

Tomianga T, Tominaga Y and Kajiwar R (2012) Transmission of neuronal activity between the perirhinal cortex and entorhinal-hippocampal cortex is controlled by slowly inactivating potassium conductance: A VSD imaging study. Program No. 148.02. 2012 Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience, 2012. Online.

富永貴志、富永洋子 (2012) 膜電位感受性色素・カルシウムイメージングに使える新しい超高速共焦点顕微鏡の開発 (A new class of confocal microscope for a fast voltage-sensitive dye (VSD) and Ca^{2+} imaging) 第 50 回日本生物物理学会年会 9 月 名古屋 (口頭発表)

富永貴志、富永洋子、梶原利一 (2012) Suppression of a slowly inactivating potassium current enhances the interaction between the perirhinal cortex and entorhinal-hippocampal neuronal activities. 嗅周囲皮質と嗅内野-海馬回路との間の興奮伝達ゲート機構には緩やかに不活性化するカリウム電流が関与する 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋) 9 月 (口頭発表)

富永貴志 富永洋子 五十嵐勝秀 種村健太郎 菅野純 中島欽一 (2012) 妊娠期投与による胎生期バルプロ酸暴露マウスは学習記憶異常と海馬抑制系の減弱を示す 第 39 回日本毒性学会学術年会 (仙台) 7 月 (口頭発表)

H. 知的財産所有権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

神経活動イメージングによる 中枢作動性物質の神経回路毒性解析

発生-発達期のビスフェノール A 等暴露による 神経回路応答改変の機能解析

富永 貴志(徳島文理大学・香川薬学部)

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

神経系発生-発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究(H23-化学-一般-004) -班会議

日時:平成 25 年 3 月 4 日(月)13:30-17:00

場所:東京国際フォーラムG508

