

研究課題名

家庭用品化学物質が周産期の中枢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し、妊婦（胎児）や小児を神経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。R2 年度の研究として（1）発生-発達期にかけてのアセフェートの低用量長期飲水投与による成熟後の行動影響の性差（種村）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（中島）、及び機能ノンコーディング RNA 候補の探索（今村）、（3）膜電位感受性色素を用いてのビスフェノール類の脳回路機能の網羅的影響解析（富永）、（4）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（菅野、種村）、（5）血液や唾液中の液性因子への影響評価（掛山）、（6）DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築（五十嵐）、そして（7）発生-発達期暴露による遅発性（成熟後）の行動様式の影響と海馬における遺伝子発現様式についてのデータベース化を行った（北嶋、種村）。その結果、（1）発生-発達期にかけてのアセフェートの低用量長期飲水投与による成熟後の行動影響の性差検討から、オープンフィールド試験では、雄における中央滞在率がコントロール群に対して高用量群で有意に減少したが、雌では有意差はみられなかった。また、明暗往来試験では、雌雄ともにすべての項目で有意差はみられなかった。一方、条件付け学習記憶試験では、雄における条件付け試験の際、コントロール群に対する低用量群のフリージング率が有意に減少していた（種村、平舘）。（2）発生-発達期にかけての塩化トリブチルスズ低用量長期飲水投与による成熟後の神経幹細胞動態影響解析からは、新生ニューロンマーカーDcx 陽性細胞数の減少傾向が明らかとなり（中島）、機能ノンコーディング RNA 候補として pancRNA トランスクリプトームからはカリウムチャネル関連の G0 タームが挙げられた（今村）。（3）膜電位感受性色素を用いてのビスフェノール類の脳回路機能の網羅的影響解析からは、ビスフェノール類として、ビスフェノール A(BPA) とゴム老化防止剤である MBMTBP および BBMTBP を、いずれも 5ppm に調整し、海馬スライス標本に灌流し回路機能の変調を定量的に検出した結果、BPA よりも MBMTBP, BBMTBP の方が有意に回路動作の変調が検出された（富永）。（4）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として、経済開発協力機構（OECD）の Developmental Neurotoxicity (DNT) との調整にくわえて、JaCVAM（日本動物

実験代替法評価センター)の発達神経毒性試験資料編纂委員会からの推奨の結果を踏まえ、「神経行動毒性試験バッテリー」について、その汎用性・網羅性・迅速性といった実用性の高さをもって、標準プロジェクト化のための調整を行った(菅野、種村)。(5)血液や唾液中の液性因子への影響評価としては、引き続き検討例を増やしている(掛山)。(6)DNAメチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築は、マウス神経芽細胞腫由来細胞株 Neuro-2a に PiggyBac システムによってゲノムに組み込む形で導入し、本レポーター細胞の妥当性について評価を開始した(五十嵐)。また、(7)発生-発達期暴露による遅発性(成熟後)の行動様式の影響と海馬における遺伝子発現様式についてのデータベース化については、先行研究(H20-化学一般-009、H23-化学一般-004、H27-化学一般-007)による成果を併せて、20種(化学物質・用量・投与様式)についてデータベース化を進めた(菅野、北嶋、種村)。

以上の結果から、規制値レベルの低用量であっても発生-発達期(周産期を含む)の長期に及ぶ化学物質暴露は成熟後の中枢神経系に行動様式異常という形で機能的な影響を及ぼす恐れがあることが明らかとなった。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ことが重要と考えられた。そのため、引き続き発生-発達期に対する化学物質暴露影響についてのデータを収集するとともに、データベース化の強化を目指して、機能変調に対応する神経科学的物証を捉えてデータベースに追加す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

国立医薬品食品衛生研究所

客員研究員（安全性予測評価部）、名誉所員

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

広島大学大学院統合生命科学研究科・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、従来の毒性試験によって比較的安全であると評価された成分からなるものから、特定の効能と毒性が明らかな成分を含むものまで、その毒性の程度と内容はさまざまである。前者の安全な範疇にあっても、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、後者の範疇にあっては農薬と同等の物質など、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明らかな物質が含まれている。このような特性を有する物質は、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強く示唆されるものである。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していたが有機リン殺虫剤のアセフェートに変更した）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、北嶋、菅野）。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つて実施可能となる。

【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、家庭用品化学物質として新たに規制すべきかを検討する。

（※）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。

なお、R2 年度の研究として（1）発生-発達期にかけてのアセフェートの低用量長期飲水投与による成熟後の行動影響の性差（種村、平舘）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（中島）、及び機能ノンコーディング RNA 候補の探索（今村）、（3）膜電位感受性色素を用いてのビスフェノール類の脳回路機能の網羅的影響解析（富永）、（4）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（菅野、種村）、（5）血液や唾液中の液性因子への影響評価（掛山）、（6）DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築（五十嵐）、そして（7）発生-発達期暴露による遅発性（成熟後）の行動様式の影響と海馬における遺伝子発現様式についてのデータベース化を行った（菅野、北嶋、種村）。

C. 研究結果

R2 年度の研究として得られた成果は以下の通りである

（1）発生-発達期にかけてのアセフェート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：アセフェート（Toronto Research Chemicals Inc., Toronto, ON, Canada）は、1000mL のメディウム瓶中で水道水に溶かし、マウス飼育用の給水ビンに分注した。マウスは、胎生 11.5 日（E11.5）の

C57BL / 6N 妊娠雌マウスを日本 SLC (Shizuoka, Japan) から購入し、コントロール群と、3 つのアセフェート暴露群(用量:0.3ppm、10ppm、300ppm)の合計 4 つに分けた。アセフェートの用量については、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) におけるアセフェートの ADI である 0.03mg/kg/day に基づき、これに相当する 0.3ppm を低用量群、10ppm を中用量群、300ppm を高用量群と設定した。暴露期間は E11.5 から産仔が 2 週齢となるまでを対象とし、母マウスに飲水投与を行った。産仔は 4 週齢で離乳した際に雌雄を分け、11 週齢までは異なる母由来の産仔で構成された 4 匹/1 ケージで飼育した。その後、個飼いケージに移し、行動解析室で 1 週間のハビチュエーション(馴化)を設けた。行動試験は生後 12 週~13 週齢時に実施したが、使用するマウスは雌雄それぞれ、同腹仔が 2~3 匹となるように選択し、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。オープンフィールド試験では、雄における中央滞在率がコントロール群に対して高用量群で有意に減少したが、雌では有意差はみられなかった。明暗往来試験では、雌雄ともにすべての項目で有意差はみられなかった。一方で、条件付け学習記憶試験では、雄における条件付け試験の際、コントロール群に対する低用量群のフリージング率が有意に減少していた。これは、学習の成立が困難であることを示唆していると考えられ、雌では確認されなかった。また、空間-連想記憶試験時のフリージング率は、雌雄ともに有意な差はみられなかったが、音-連想記憶試験時のフリージング率は雌雄ともに異常がみられ、雄の低用量群および雌の高用量群におけるフリージング率が、それぞれのコントロール群に対して有意に減少していた。(種村、平館)。

(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。バッテリー式の行動解析後の神経幹細胞動態への影響として 13 週齢で海馬神経幹/前駆細胞の増殖を調べたところ、いずれの投与条件においてもコントロールと比べて、低下傾向にあることがわかった。特に本年度は新生ニューロンマーカー Dcx 陽性細胞数も調べ、やはり減少傾向にあることが判明した。以上より、周産期の塩化トリブチルスズへの暴露は、成長後の成体期海馬におけるニューロン新生を低下させることがわかった(中島)。また、機能ノンコーディング RNA 候補として pancRNA トランスクリプトームからはカリウムチャネル関連の G0 タームが挙げられた(今村)。

(3) 膜電位感受性色素を用いたビスフェノール類の脳回路機能の網羅的影響解析：膜電位感受性色素による脳回路機能の網羅的毒性検出系の実証のためビスフェノール類として、ビスフェノール A (BPA) とゴム老化防止剤である MBMTBP および BBMTBP を、いずれも 5ppm に調整し、海馬スライス標本に灌流し回路機能の変調を定量的に検出する実験系と解析系の確立を行った。実験動物の週齢を 2 週、8 週の 2 点において計測を行い、さらに刺激強度を 2-3 点とすることでより鋭敏な検出を可能とした。その結果、BPA よりも MBMTBP, BBMTBP の方が有意に回路動作の変調が検出された。また、海馬以外の検出回路として前帯状皮質(ACC)の回路応答の規格化を行った(富永)。

(4) 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：経済開発協力機構(OECD)の Developmental Neurotoxicity (DNT)との調整にくわえて、JaCVAM(日本動物実験代替法評価センター)の発達神経毒性試験資料編纂委員会からの推奨の結果を踏まえ、「神経行動毒性試験バッテリー」について、その汎用性・網羅性・迅速性といった実用性の高さをもって、標準プロジェクト化のための調整を行った(菅野、種村)。

(5) 血液や唾液中の液性因子への影響評価：引き続き検討例を増やすとともに、異常行動を示す病態モデルマウスを用いた検討を予定している(掛山)。

(6) DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築：DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築は、Agouti-IAP、Daz1 promoter を標的プロモーターとし、レポーターとして NanoLuc ルシフ

エラーゼを用いたベクターを設計・作製し、マウス神経芽細胞腫由来細胞株 Neuro-2a に PiggyBac システムによってゲノムに組み込む形で導入し、本レポーター細胞の妥当性について評価を開始した (五十嵐)。

(7) 発生-発達期暴露による遅発性 (成熟後) の行動様式の影響と海馬における遺伝子発現様式についてのデータベース化: 先行研究 (H20-化学一般-009, H23-化学一般-004, H27-化学一般-007) による成果を併せて、20 種 (化学物質・用量・投与様式) についてデータベース化を進めた (菅野、北嶋、種村)。

D. 考察

(1) 発生-発達期にかけてのアセフェートの低用量長期飲水投与による成熟後の行動影響の性差: 発生-発達期にかけてのアセフェートの低用量長期飲水投与による成熟後の行動影響の性差を、定量性を持って検討することに成功した。今後、行動様式に対応する神経科学的物証の収集が必要と考えられた (種村、平舘)。

(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及び機能ノンコーディング RNA 候補の探索: 神経幹細胞動態影響解析から新生ニューロンマーカーが有力なマーカーになることが期待され (中島)、機能ノンコーディング RNA 候補として pancRNA トランスクリプトームからはカリウムチャンネル関連の GO タームが挙げられた (今村)。

(3) 膜電位感受性色素を用いてのビスフェノール類の脳回路機能の網羅的影響解析: 膜電位感受性色素による脳回路機能の網羅的毒性検出によってビスフェノール類の影響について、具体的な数字を以て、強度や範囲を示すことに成功した (富永)。

(4) 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: 「神経行動毒性試験バッテリー」について、その汎用性・網羅性・迅速性といった実用性の高さをもって、さらに解析を重ねる必要があると考えられた (菅野、種村)。

(5) 血液や唾液中の液性因子への影響評価: 基準

値の設定を考慮し、さらに、異常行動を示す病態モデルマウスの利用が必要と考えられた (掛山)。

(6) DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築: DNA メチル化に影響を与えるかを判定するレポーター細胞システムの構築に成功した (五十嵐)。

(7) 発生-発達期暴露による遅発性 (成熟後) の行動様式の影響と海馬における遺伝子発現様式についてのデータベース化: 先行研究による成果を併せて、20 種 (化学物質・用量・投与様式) についてデータベース化を進めた (菅野、北嶋、種村)。

E. 結論

規制値レベルの低用量であっても発生-発達期 (周産期を含む) の長期に及ぶ化学物質暴露は成熟後の中枢神経系に行動様式異常という形で機能的な影響を及ぼすことが明らかとなった。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べく、引き続きデータを収集することで、行動影響や脳機能変調に対応する神経科学的物証を捉え、データベースに追加す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

なし。

2) 雑誌

Saito H, Hara K, Kitajima S, Tanemura K. Effect of Vitamin E deficiency on spermatogenesis in mice and its similarity to aging. *Reprod Toxicol*. 2020 Oct 9;S0890-6238(20)30225-2. doi: 10.1016/j.reprotox. 2020.10.003. Epub ahead of print. PMID: 33045311..

Umezumi K, Kurata S, Takamori H, Numabe T, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Characteristics and Possible Role of Bovine Sperm Head-to-Head Agglutination. *Cells*. 2020 Aug 9;9(8):1865. doi: 10.3390/cells9081865. PMID: 32784858; PMCID: PMC7463926.

Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Effect of neurotensin on cultured mouse preimplantation

embryos. *J Reprod Dev.* 2020 Oct 13;66(5):421-425. doi: 10.1262/jrd.2020-002. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32493860; PMCID: PMC7593629.

Umezaki K, Hara K, Hiradate Y, Numabe T, Tanemura K. Stromal cell-derived factor 1 regulates in vitro sperm migration towards the cumulus-oocyte complex in cattle. *PLoS One.* 2020 Apr 30;15(4):e0232536. doi: 10.1371/journal.pone.0232536. PMID: 32353075; PMCID: PMC7192438.

Hayase, Y., Amano, S., Hashizume, K., Tominaga, T., Miyamoto, H., Kanno, Y., et al. (2020). Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathologica Commun* 8, 206. doi:10.1186/s40478-020-01082-6.

Kajiwara, R., Tominaga, T. (2020). Perirhinal cortex area 35 controls the functional link between the perirhinal and entorhinal-hippocampal circuitry *BioEssays* <https://dx.doi.org/10.1002/bies.202000084> > readyonly copy : <https://onlinelibrary.wiley.com/share/author/8G78XR9H52HVXRGGXMEF?target=10.1002/bies.202000084>

Kawano, M., Tominaga, T., Ishida, M., Hori, M*. (2020). Roles of Adenylate Cyclases in Ciliary Responses of Paramecium to Mechanical Stimulation *Journal of Eukaryotic Microbiology* 67(5), 532-540. <https://dx.doi.org/10.1111/jeu.12800>

Luyben, T., Rai, J., Li, H., Georgiou, J., Avila, A., Zhen, M., Collingridge, G., Tominaga, T., Okamoto, K. (2020). Optogenetic Manipulation of Postsynaptic cAMP Using a Novel Transgenic Mouse Line Enables Synaptic Plasticity and Enhances Depolarization Following Tetanic Stimulation in the Hippocampal Dentate Gyrus *Frontiers in Neural Circuits*14(24). <https://dx.doi.org/10.3389/fncir.2020.00024>

Koike-Tani, M., Tominaga, T., Oldenbourg, R., Tani, T. (2020). Birefringence changes of dendrites in mouse hippocampal slices revealed with polarizing microscopy. *Biophysical Journal* 118, 2366-2384, May 19, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.03.016>

[j.bpj.2020.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.03.016)

Tominaga, T., Kuhn, B. (2020). Cutting-edge brain research from a biophysical perspective: symposium synopsis of Session 1SCP at BSJ2019 in Miyazaki, Kyushu, Japan *Biophysical Reviews* 12(2), 261-262. <https://dx.doi.org/10.1007/s12551-020-00637-0>

Nakayama K, Onishi H, Fujimura A, Imaizumi A, Kawamoto M, Oyama Y, Ichimiya S, Koga S, Fujimoto Y, Nakashima K, Nakamura M. NF κ B and TGF β contribute to the expression of PTPN3 in activated human lymphocytes. *Cell Immunol* (印刷中).

Takeuchi ., Takahashi Y, Iida K, Hosokawa M, Irie K, Ito M, Brown JB, Ohno K, Nakashima K, Hagiwara M. Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage. *Stem Cell Rep* 2020, 15:883-897. PMID: 32976762

Nock R, Polouliakh N, Nielsen F, Oka K, Connell CR, Heimhofer C, Shibani K, Ghosh S, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Akama T, Kitano H. A Geometric Clustering Tool (AGCT) to robustly unravel the inner cluster structures of time-series gene expressions. *PLoS One.* 2020 Jul 6;15(7):e0233755. doi: 10.1371/journal.pone.0233755.

Saleh DM, Alexander WT, Numano T, Ahmed OHM, Gunasekaran S, Alexander DB, Abdelgied M, El-Gazzar AM, Takase H, Xu J, Naiki-Ito A, Takahashi S, Hirose A, Ohnishi M, Kanno J, Tsuda H. Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat. *Part Fibre Toxicol.* 2020 Oct 15;17(1):48. doi: 10.1186/s12989-020-00382-y.

Ideta-Otsuka M, Miyai M, Yamamoto N, Tsuchimoto A, Tamura H, Tanemura K, Shibutani M, Igarashi K. Development of a new *in vitro* assay system for evaluating the effects of chemicals on DNA methylation. J Toxicol Sci. (印刷中)

Ikegami K, Goto T, Nakamura S, Watanabe Y, Sugimoto A, Majarune S, Horihata K, Nagae M, Tomikawa J, Imamura T, Sanbo M, Hirabayashi M, Inoue N, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y. J Reprod Dev. 2020 Aug 20;66(4):359-367. doi: 10.1262/jrd.2020-026. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32307336

2. 学会発表

種村健太郎、佐々木貴熙、齊藤洋克、高橋祐次、北嶋聡、菅野純「発生期マウスへのドーモイ酸による成熟後の神経行動毒性発現～海産毒による異常誘発モデルとしての検討2～」第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.29-7.1)、オンライン

種村健太郎、齊藤洋克、古川佑介、相崎健一、北嶋聡、菅野純「低用量/低濃度化学物質の発生—発達期ばく露による情動認知行動毒性～情動認知行動毒性評価系の国際標準化に向けた対応～」第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.29-7.1)、オンライン

齊藤洋克、原健士朗、富永貴志、中島欽一、北嶋聡、菅野純、種村健太郎、「低用量ペルメトリンの早期慢性ばく露による成熟後の雄マウス行動影響」第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.29-7.1)、オンライン

梅津康平、倉田笙平、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎「ウシにおける凝集精子の特性と役割」第113回日本繁殖生物学会大会(2020.9.23-25)、オンライン

原唯香、平舘裕希、原健士朗、北嶋聡、菅野純、種村健太郎「エストロゲン受容体 α 非翻訳領域遺伝子改変マウスの学習記憶不全と遺伝子発現プロファイル解析」第113回日本繁殖生物学会大会(2020.9.23-25)、オンライン

張磨琉亜、平舘裕希、松山誠、藤井渉、原健士朗、種村健太郎「Axnd1 遺伝子欠損マウスに精子形成不全」第113回日本繁殖生物学会大会(2020.9.23-25)、オンライン

山下司朗、小賀坂祐平、平舘裕希、種村健太郎、千代豊「ブタ受精卵へのCRISPR/Cas9導入による遺伝子組換え胚作出とTrex2共導入によるモザイク胚低減」第113回日本繁殖生物学会大会(2020.9.23-25)、オンライン

富永 洋子, 竹歳 麻紀子, 富永 貴志 「Imaging analysis of the long-term potentiation of the mouse hippocampal activity マウス海馬の長期増強を膜電位感受色素によるイメージングで観察する」第58回日本生物物理学会20200916-18(群馬、オンライン)

待田 耀子, 山田 悠太, 富永 貴志, 梶原 利一 「発達期および成体期におけるマウス嗅皮質神経回路の膜電位イメージング解析」第43回日本神経科学大会(神戸、オンライン)2020年7月29日-8月1日

富永 貴志, 梶原 利一, 富永 洋子 「単回頻回の膜電位感受性色素(VSD)による広視野可視化法は神経回路の特異な活動や振動現象の発見に役立つ」第43回日本神経科学大会(神戸、オンライン)2020年7月29日-8月1日 口頭発表

富永 貴志, 富永 洋子 「VSD イメージングによる神経回路毒性の網羅的評価」シンポジウム17 低用量低濃度暴露による発達神経毒性評価型の国際標準化に伴う課題と対応 菅野純、種村健太郎 第47回日本毒性学会学術年会(仙台、オンライン)2020年6月30日 招待公演

入江剛史、松田泰斗、林良憲、吉良潤一、中島欽一: In vivo conversion from microglia to neurons reinstates neurological function after ischemic injury, 第61回日本神経学会学術大会、岡山県、岡山コンベンションセンター、2020年8月31日-9月2日(ポスター)

中嶋秀行、中島欽一: レット症候群原因因子 MeCP2 の miR-199a を介した神経幹細胞分化制御、NPBPPP2020 合同年会、Web 開催(シンポジウム)、2020年8月21日-23日

今村拓也、藤本雄一、亀田朋典、吉良潤一、中島欽一: 母体由来炎症シグナルを胎仔脳由来ノンコーディング RNA 制御により緩和する、第43回日本神経科学大会、Web 開催(シンポジウム)、2020年7月29日-8月1日

松田泰斗、入江剛史、中島欽一: 成体マウス脳ミクログリアから機能的なニューロンへのダイレクトリプログラミング、第43回日本神経科学大会、Web 開催(シンポジウム)、2020年7月29日-8月1日

中島欽一: 脊椎動物の初期発生とエピジェネティクス、第47回日本毒性学会学術年会、Web 開催(シンポジウム)、2020年6月29日-7月1日

北嶋聡、種村健太郎、菅野純、室内揮発性有機化学物質の極低濃度下における吸入暴露の際のマウス中枢神経系への影響。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 6. 30)、Web 開催、シンポジウム、口演

菅野純、発生発達期暴露による情動認知行動毒性の背景とその評価系に関する国際的動向。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 6. 30)、Web 開催、シンポジウム、口演

小野竜一、相崎健一、北嶋聡、菅野純、化学物質の反復投与によるゲノムワイドなヒストン修飾の変化。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 6. 30)、Web 開催、シンポジウム、口演

菅野純、北嶋聡、相崎健一、小野竜一、Percellome Project における精度管理とその解析への影響。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 6. 30)、Web 開催、シンポジウム、口演

相崎健一、長谷武志、北嶋聡、小野竜一、北野宏明、菅野純、米国毒性学会合同シンポジウム：Current and future application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 7. 1)、Web 開催、シンポジウム、口演

菅野純、シグナル毒性の概念とその拡張。第 47 回日本毒性学会学術年会、(2020. 7. 1)、Web 開催、ワークショップ、口演

菅野純、職場環境における化学物質の毒性発現機構の多様性と評価・管理の連関性に関する一考察、第 289 回 日本産業衛生学会 関東地方会例会 (2020. 8. 29)、口演

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Ryuichi Ono and Satoshi Kitajima, Application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research: The 36th Annual Meeting of KSOT/KEMS, Special lecture, Web, Oral presentation.

Yuhji Taquahashi, Satoshi Yokota, Koich Morita, Masaki Tsuji, Kousuke Suga, Makiko Kuwagata, Motoki Hojyo, Akihiko Hirose, and Jun Kanno. Interim report of four-week interval intermittent inhalation study on multi-walled carbon nanotube in mice. 9th NANO Conference (2020.11.12-13) e-poster.

齊藤洋克、原健士朗、北嶋聡、種村健太郎、「ビタミン E 欠乏給餌によるマウス雄性生殖器および精子への影響と加齢による退行変化との類似性」日本食品衛生学会創立 60 周年記念第 116 回学術講演会 (2020. 11. 24-12. 8)、オンライン

種村健太郎、菅野純、低用量化学物質の周産期暴露による情動認知行動影響解と評価系の国際標準化に向けた展開、日本学術会議公開シンポジウム「食の安全と環境ホルモン」(2020. 12. 5) Web 口演

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 |