

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

令和3年度 分担研究報告書

発達神経毒性に起因する行動解析に関する情報収集

研究分担者 齊藤 洋克

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 研究員

### 研究要旨

本研究は、化学物質やその混合物の安全性を評価するための国際的な合意を推進する経済協力開発機構（OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development）の試験法ガイドライン（TG: Test Guideline）プログラム各国調整官作業グループ（WNT: Working Group of National Co-ordinators of the TGs programme）において、日本で開発された種々のTGやガイダンス文書（GD: Guidance Document）、毒性発現経路（AOP: Adverse Outcome Pathway）などの世界各国が必要とする成果物を公定化させるとともに、他国が提案するOECD大型プロジェクトに関与し、その成果物に日本の主張を反映させ、その成果を化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）や毒物及び劇物取締法（毒劇法）などの我が国の厚生行政に反映させることを目的とする。

分担研究として、これまでの国内外における発達神経毒性評価の現状について情報収集を行うとともに課題を抽出した。具体的には、実験動物（げっ歯類）を対象とした発達神経毒性評価の現状、特に用いられる行動解析および関連するガイドラインについて調査を行った。得られた論文はリスト化し、現状把握のための資料とした。また、OECDで検討されている発達神経毒性のGDに関連する提案資料への意見募集に適切な意見を返すことで、関連するGDの開発に寄与した。

### A. 研究目的

本分担研究では、これまでの国内外における発達神経毒性評価の現状、特に行動解析および関連するガイドラインについて情報収集を行うとともに課題を抽出する。加えて、OECDで検討されている発達神経毒性のGDの開発に寄与することを目的とする。

### B. 研究方法

#### B.1. 発達神経毒性評価のための行動解析に関する情報収集

これまでの国内外における発達神経毒

性評価の現状について情報収集を行うとともに課題を抽出した。まず、発達神経毒性試験における現状把握のために、米国環境保護庁（EPA）および経済協力開発機構（OECD）の発達神経毒性（Developmental neurotoxicity, DNT）テストガイドラインにおける、行動解析に関する情報について内容を確認し、比較した。また、発達神経毒性評価の現状についての文献調査には、医学・生物学分野の学術文献検索データベースであるPubMedおよびMEDLINEを用いた。

<文献検索に用いたキーワード>

mice, rats, rodents, neurodevelopmental, developmental, neurotoxicity, test guideline

検索後、タイトル、雑誌情報、アブストラクトを確認し、下記 (1) ~ (3) の内容を含む文献を選択した。

- (1) げっ歯類 (マウス、ラット) を用いた実験報告
- (2) 化学物質曝露による影響評価
- (3) 曝露時期、投与期間、用量等の実験条件や、解析に用いた行動試験の具体的な記載

## B.2. OECD からの意見募集への対応

JaCVAM 発達神経毒性 (DNT) 資料編纂委員会にオブザーバーとして参画するとともに、公定化に向けて進行中の *in vitro* DNT ガイダンス文書の提案資料に対して、OECD からの意見募集に適切な意見を返した。

(倫理面への配慮)

本研究は、動物を用いない調査研究である。

## C. 研究結果

### C.1. 情報収集

EPA および OECD の発達神経毒性に関するテストガイドラインを確認し、げっ歯類に対する行動解析に関する内容を中心に比較を行った結果を表 1 に示した。発達神経毒性に関連する OECD ガイドライン (TG426) は、全般に EPA ガイドライン (OPPTS 876.6300) に沿った内容であり、EPA のガイドラインに比べ詳細に記載されていた。試験項目の内容に関しては、大きく分けて「行動発生」、「自発運動量」、「運動および感覚機能」、「学習および記憶」における推奨検査項目や実験条件について述べられていた。しかしながら、実施する

行動評価の選択については具体的な記載はなく、明記されているのは評価の対象となる機能および試験を行う際の推奨日齢のみであった。また、脳高次機能に関する試験項目としては「学習および記憶」が該当するが、試験方法の記述は曖昧な表現にとどまっていた。さらに、行動試験を行うにあたり、解析環境の記載については、具体的な説明が乏しいことや、特定の試験を組み合わせた評価系を構築するなど、標準化 (統一化) されたプロトコールではないことも明らかとなった。

PubMed を用い、OECD ガイドライン (TG426) が制定された 2007 年から、2021 年までの範囲で文献数調査を行ったところ、検索キーワード「“developmental neurotoxicity”」の検索条件では総文献数が 1001 件となり、その報告数は年々増加していた。一方で、「"developmental neurotoxicity" AND "test guideline"」の検索条件では 8 件と、ほとんど該当しないことが分かった。MEDLINE による文献検索にて収集した学術論文 (95 報) については、オープンフィールド試験における活動量の評価、モリス水迷路における学習・記憶の評価が多くの文献で使用されていたが、その他、行動解析項目としての共通性はあまり存在しなかった。また、現行のガイドライン (OECD あるいは EPA) に準拠して行われたと記載のあるものは 2 件のみであった (66, 78)。なお、検索キーワードとアブストラクトをもとに選抜した論文は、文献管理ソフトである EndNote (ユサコ株式会社) にてリスト化し、発達神経毒性評価に係る毒性情報として資料とした (添付資料 1 : 本文中括弧内の数字は添付資料 1 の論文番号を示す)。

## C.2. OECD からの意見募集への対応

JaCVAM 発達神経毒性資料編纂委員会のオブザーバーとして委員会に参画するとともに、in vitro DNT ガイダンス文書 (Guidance on the Interpretation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Assays for Use in Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA)) および Case Study に関して、OECD 事務局に提出するコメント募集に応じた。神経行動毒性の評価系、特に in vivo 試験を行っている立場から、本ガイダンスの改善点・懸念点について以下のコメントを行った。

1. 提案されている in vitro 試験バッテリー (Developmental Neurotoxicity In Vitro Battery (DNT IVB)) により in vivo 発達神経毒性を予測するにあたって、化学物質影響の種差 (中枢移行性等)、性差に関する言及がないこと。
2. in vivo 試験で観察される神経回路の機能変化や、顕在化する行動影響に関して、in vitro 試験において得られたデータはどこまで対応しうるのか、あるいは妥当性があるのか、具体的な言及を追加すること。
3. 被験物質の複合曝露による、相加・相乗的影響についての懸念。
4. げっ歯類の代替としてのゼブラフィッシュによる解析について、検出系の施設間差、試験プロトコールの統一性 (個体数や分析法) を議論すること。
5. 今後、DNT IVB で種々の化学物質について検討する際に、in vitro 試験で確認されなかった影響が in vivo 試験のみで確認された場合の解釈について。
6. 行動毒性においては、in vitro 試験の複数のアッセイを組み合わせたとしても予測が困難な部分があり、in vivo 脳高次機能影響 (学習や記憶) の評価は

現状難しいと考えられるが、その際に、最終的に in vivo アッセイで補強すべき役割について議論を追加すること。

## D. 考察

OECD ガイドラインは 2007 年に制定 (最終化) され、EPA ガイドラインの制定 (1998 年) から比較的時間が経っている。そのため、DNT 試験に関する評価方法について長く議論され、多くの改善が加えられたことが、試験の信頼性および再現性に大きく寄与していると考えられる。一方で、検査の概要や該当する種々の検査例が詳細であるため、複雑化してしまった部分もある。実際に、PubMed および MEDLINE による検索キーワードを絞った調査からは、学術ベースで行われている発達神経毒性研究において、OECD あるいは EPA ガイドラインに準拠した文献は少なく、今回選定しなかった論文についても、ほとんど該当しないと予想された。現行ガイドラインに準拠した発達神経毒性試験の実施に当たっては、上述した試験項目の多さや複雑さ、加えて試験実施にあたりコスト面が課題になると考えられた。

また、ガイドラインにおける行動解析の検出方法を見ると、化学物質が及ぼし得る脳高次機能に対する試験の必要性は認識されているが、未だ不十分であると考えられた。スループット性への影響やコスト面を考慮する必要はあるが、学習・記憶以外の脳高次機能の評価として、OECD ガイドライン上も追加可能としている社会性に関する行動試験 (ホームケージ試験、ソーシャルインタラクションテスト、マウス超音波発声 (USV) 等) の評価も重要であると考えられる。この点、論文調査にて収集した文献では、上述した社会性の評価が可能な行動試験を採用している文献が多く

存在し (11, 18, 26, 28, 32, 33, 34, 37, 57, 59, 72, 91)、現行のガイドラインを補強する評価手法として、その重要性を示唆するものであると考えられた。

さらに、動物の行動は様々な環境条件 (順化期間、温度、湿度、照度、環境音、試験実施時間等) の変化に大きな影響を受ける可能性がある。文献情報からも、これら環境条件は具体的記載がない、あるいは実験室ごとに独自に設定しており、異なる傾向にあることが明らかになった。OECD ガイドラインには、実験・解析環境について詳細には記載していないため、この点、検査手順の違いにより、試験施設間での行動影響の検出感度に差が生じるおそれがあると考えられた。

以上より、発達神経毒性、特に行動解析を評価する上で、考慮しなければならない課題としては、

- ・学習、記憶以外の脳高次機能の評価項目の検討
  - ・安定性、再現性のある実験を実現するため、環境条件によって影響を受ける測定誤差の低減
  - ・頑強性を保ちながらも、標準化されたプロトコルの確立
- 等が考えられた。

OECD からの意見募集 (in vitro DNT ガイダンス文書) に関しては、ガイダンス文書自体が、in vitro 試験の有用性を示す内容でまとめられていることに変わりはないが、本来げっ歯類を主とした動物試験を代替する評価手法として、現行の in vivo 試験との対応や、解決すべき課題についての言及が少なく感じられ、in vivo 試験と in vitro 試験で行われる評価手法と得られる結果のブリッジングの点で、さらに議論を深める必要があると考える。

## E. 結論

本研究で得られた発達神経毒性の文献情報や、OECD からの提案資料に対するコメント募集への参画による、国際貢献を通して得られた情報は、今後も、OECD プロジェクトに日本の意見や結果を反映させるために重要であり、引き続き厚生労働行政に活用できるよう調査を進めていく必要があると考えられる。

## F. 研究発表

### F.1. 論文発表

1. Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata M, Kitajima S. Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals. *Fundam Toxicol Sci.* 8: 169-175, 2021.
2. Sasaki T, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Behavioural effects in mice orally exposed to domoic acid or ibotenic acid are influenced by developmental stages and sex differences. *Biochem Biophys Res Commun.* 558:175-182, 2021.

### F.2 学会発表

1. 齊藤 洋克、北嶋 聡、菅野 純、種村 健太郎、低用量化学物質の発生-発達期ばく露による成熟後の神経行動毒性の検出と評価-発生-発達期マウスへのネオニコチノイド系農薬ばく露影響解析を中心に-、第 48 回日本毒性学会学術年会(2021.7.8)、神戸、シンポジウム
2. 菅野 純、北嶋 聡、相崎 健一、齊藤 洋克、種村 健太郎、肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析、第 48 回日本毒性学会学術年会(2021.7.8)、神戸

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

表1. EPA および OECD ガイドラインにおける行動解析に関する項目の比較

EPA DNT guideline	OECD DNT guideline (TG426)
供試動物：ラットを推奨	供試動物：ラットを推奨
供試動物数 (同腹児数調整)：♂4 + ♀4 匹/腹	供試動物数 (同腹児数調整)：♂4 + ♀4 匹/腹
<b>【行動試験項目】</b>	<b>【行動試験項目】</b>
自発運動：♂10+♀10 匹/群	行動発生：♂1+♀1 匹/腹 (♂20+♀20 匹/群)
出生後(PND)13、17、21、60±2 日に実施	離乳前に実施
聴覚性驚愕試験：♂10+♀10 匹/群	立ち直り反射、正向反射、自発運動
離乳時(PND21) およびPND60 前後	自発運動：♂1+♀1 匹/腹 (♂20+♀20 匹/群)
	出生後 (PND)13、17、21、60-70 日に実施
	運動および感覚機能：
	♂1+♀1 匹/腹 (♂20+♀20 匹/群)
	思春期・若齢期 (PND60-70)に実施
	伸筋突伸反応、立ち直り反射、聴覚性驚愕反応、誘発電位
	学習および記憶試験：
	♂1+♀1 匹/腹 (♂20+♀20 匹/群)
	離乳後(PND25±2)、PND60-70 に実施
	受動回避、位置遅延見本合わせ、嗅覚条件付け、
	モリス水迷路、ビール迷路、シンシナティ迷路、
	放射状迷路、T字型迷路

添付資料 1 発達神経毒性評価に係る毒性情報（行動解析を中心とした研究論文）

1. Adedara IA, Abolaji AO, Idris UF, Olabiyi BF, Onibiyo EM, Ojuade TD, et al. 2017. Neuroprotective influence of taurine on fluoride-induced biochemical and behavioral deficits in rats. *Chemico-Biological Interactions* 261:1-10.
2. Alipour V, Hoseinpour F, Vatanparast J. 2019. Persistent alterations in seizure susceptibility, drug responsiveness and comorbidities associated with chemical kindling after neonatal exposure to an organophosphate. *NeuroToxicology* 73:92-99.
3. Atluri N, Joksimovic SM, Oklopcic A, Milanovic D, Klawitter J, Eggan P, et al. 2018. A neurosteroid analogue with t-type calcium channel blocking properties is an effective hypnotic, but is not harmful to neonatal rat brain. *Br J Anaesth* 120:768-778.
4. Axelstad M, Hansen PR, Boberg J, Bonnichsen M, Nellemann C, Lund SP, et al. 2008. Developmental neurotoxicity of propylthiouracil (ptu) in rats: Relationship between transient hypothyroxinemia during development and long-lasting behavioural and functional changes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 232:1-13.
5. Bellés M, Alonso V, Linares V, Albina ML, Sirvent JJ, Domingo JL, et al. 2010. Behavioral effects and oxidative status in brain regions of adult rats exposed to bde-99. *Toxicology Letters* 194:1-7.
6. Berman RF, Pessah IN, Mouton PR, Mav D, Harry J. 2008. Low-level neonatal thimerosal exposure: Further evaluation of altered neurotoxic potential in sjl mice. *Toxicological Sciences* 101:294-309.
7. Betharia S, Maher TJ. 2012. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. *NeuroToxicology* 33:1117-1127.
8. Billauer-Haimovitch H, Slotkin TA, Dotan S, Langford R, Pinkas A, Yanai J. 2009. Reversal of chlorpyrifos neurobehavioral teratogenicity in mice by nicotine administration and neural stem cell transplantation. *Behavioural Brain Research* 205:499-504.
9. Buratovic S, Stenerlöw B, Sundell-Bergman S, Fredriksson A, Viberg H, Gordh T, et al. 2018. Effects on adult cognitive function after neonatal exposure to clinically relevant doses of ionising radiation and ketamine in mice. *Br J Anaesth* 120:546-554.
10. Bushnell PJ, Beasley TE, Evansky PA, Martin SA, McDaniel KL, Moser VC, et al. 2015. Toxicological assessments of rats exposed prenatally to inhaled vapors of gasoline and gasoline-ethanol blends. *Neurotoxicology and teratology* 49:19-30.
11. Carr RL, Alugubelly N, de Leon K, Loyant L, Mohammed AN, Patterson ME, et al. 2020. Inhibition of fatty acid amide hydrolase by chlorpyrifos in juvenile rats results in altered exploratory and social behavior as adolescents. *NeuroToxicology* 77:127-136.
12. Chen Y, Lian F, Lu Q, Peng S, Li J, Huang S, et al. 2020. L-theanine attenuates isoflurane-induced injury in neural stem cells and cognitive impairment in neonatal mice. *Biological and*

Pharmaceutical Bulletin 43:938-945.

13. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. 2012. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and teratology* 34:311-322.
14. Cordova FM, Aguiar AS, Jr., Peres TV, Lopes MW, Gonçalves FM, Remor AP, et al. 2012. In vivo manganese exposure modulates erk, akt and darpp-32 in the striatum of developing rats, and impairs their motor function. *PLoS One* 7:e33057.
15. Cordova FM, Aguiar AS, Peres TV, Lopes MW, Gonçalves FM, Pedro DZ, et al. 2013. Manganese-exposed developing rats display motor deficits and striatal oxidative stress that are reversed by trolox. *Archives of Toxicology* 87:1231-1244.
16. Curran CP, Altenhofen E, Ashworth A, Brown A, Kamau-Cheggeh C, Curran M, et al. 2012. Ahrdcyp1a2(-/-) mice show increased susceptibility to pcb-induced developmental neurotoxicity. *NeuroToxicology* 33:1436-1442.
17. de-Miranda AS, Kuriyama SN, da-Silva CS, do-Nascimento MSC, Parente TEM, Paumgarten FJR. 2016. Thyroid hormone disruption and cognitive impairment in rats exposed to pbde during postnatal development. *Reproductive Toxicology* 63:114-124.
18. Diana P, Joksimovic SM, Faisant A, Jevtovic-Todorovic V. 2020. Early exposure to general anesthesia impairs social and emotional development in rats. *Molecular Neurobiology* 57:41-50.
19. Ehman KD, Phillips PM, McDaniel KL, Barone S, Moser VC. 2007. Evaluation of developmental neurotoxicity of organotins via drinking water in rats: Dimethyl tin. *Neurotoxicology and teratology* 29:622-633.
20. Eriksson P, Fischer C, Stenerlöw B, Fredriksson A, Sundell-Bergman S. 2010. Interaction of gamma-radiation and methyl mercury during a critical phase of neonatal brain development in mice exacerbates developmental neurobehavioural effects. *NeuroToxicology* 31:223-229.
21. Faber WD, Roberts LS, Stump DG, Beck M, Kirkpatrick D, Regan KS, et al. 2007. Inhalation developmental neurotoxicity study of ethylbenzene in crl-cd rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80:34-48.
22. Fan D, Yang S, Han Y, Zhang R, Yang L. 2020. Isoflurane-induced expression of mir-140-5p aggravates neurotoxicity in diabetic rats by targeting snx12. *The Journal of toxicological sciences* 45:69-76.
23. Fang X, Han Q, Li S, Zhao Y, Luo A. 2017. Chikusetsu saponin iva attenuates isoflurane-induced neurotoxicity and cognitive deficits via sirt1/erk1/2 in developmental rats. *Am J Transl Res* 9:4288-4299.
24. Ferguson SA, Law CD, Abshire JS. 2012. Developmental treatment with bisphenol a causes few alterations on measures of postweaning activity and learning. *Neurotoxicology and teratology* 34:598-606.
25. Francis-Oliveira J, Ponte B, Barbosa APM, Veríssimo LF, Gomes MV, Pelosi GG, et al. 2013.

- Fluoxetine exposure during pregnancy and lactation: Effects on acute stress response and behavior in the novelty-suppressed feeding are age and gender-dependent in rats. *Behavioural Brain Research* 252:195-203.
26. Haijima A, Lesmana R, Shimokawa N, Amano I, Takatsuru Y, Koibuchi N. 2017. Differential neurotoxic effects of in utero and lactational exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyl (oh-pcb 106) on spontaneous locomotor activity and motor coordination in young adult male mice. *The Journal of toxicological sciences* 42:407-416.
  27. Heimfarth L, Delgado J, Mignori MR, Gelain DP, Moreira JCF, Pessoa-Pureur R. 2018. Developmental neurotoxicity of the hippocampus following in utero exposure to methylmercury: Impairment in cell signaling. *Archives of Toxicology* 92:513-527.
  28. Htway S-M, Suzuki T, Kyaw S, Nohara K, Win-Shwe T-T. 2021. Effects of maternal exposure to arsenic on social behavior and related gene expression in f2 male mice. *Environmental Health and Preventive Medicine* 26:34.
  29. Jiang C, Zhang S, Liu H, Guan Z, Zeng Q, Zhang C, et al. 2014. Low glucose utilization and neurodegenerative changes caused by sodium fluoride exposure in rat's developmental brain. *NeuroMolecular Medicine* 16:94-105.
  30. Jiang C, Arzua T, Yan Y, Bai X. 2021. Expression signature of lncrnas and mrnas in sevoflurane-induced mouse brain injury: Implication of involvement of wide molecular networks and pathways. *International Journal of Molecular Sciences* 22:1389.
  31. Karlsson O, Roman E, Brittebo EB. 2009. Long-term cognitive impairments in adult rats treated neonatally with  $\beta$ -n-methylamino-l-alanine. *Toxicological Sciences* 112:185-195.
  32. Kimura E, Tohyama C. 2018. Vocalization as a novel endpoint of atypical attachment behavior in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed infant mice. *Archives of Toxicology* 92:1741-1749.
  33. Kimura E, Suzuki G, Uramaru N, Endo T, Maekawa F. 2020. Behavioral impairments in infant and adult mouse offspring exposed to 2,3,7,8-tetrabromodibenzofuran in utero and via lactation. *Environment International* 142:105833.
  34. Klein RM, Rigobello C, Vidigal CB, Moura KF, Barbosa DS, Gerardin DCC, et al. 2020. Gestational exposure to paracetamol in rats induces neurofunctional alterations in the progeny. *Neurotoxicology and teratology* 77:106838.
  35. Kumar BK, Reddy AG, Krishna AV, Quadri SS, Kumar PS. 2016. Developmental neurotoxicity of monocrotophos and lead is linked to thyroid disruption. *Vet World* 9:133-141.
  36. Laporte B, Gay-Quéheillard J, Bach V, Villégier A-S. 2018. Developmental neurotoxicity in the progeny after maternal gavage with chlorpyrifos. *Food and Chemical Toxicology* 113:66-72.
  37. Laugeray A, Herzine A, Perche O, Hébert B, Aguilon-Naury M, Richard O, et al. 2014. Pre- and postnatal exposure to low dose glufosinate ammonium induces autism-like phenotypes in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8.



38. Levin ED. 2015. Learning about cognition risk with the radial-arm maze in the developmental neurotoxicology battery. *Neurotoxicology and teratology* 52:88-92.
39. Li G, Du Je, Wang L, Shi X. 2019. Developmental neurotoxicity in the context of multiple sevoflurane exposures: Potential role of histone deacetylase 6. *Neurotoxicology and teratology* 74:106813.
40. Liao Z, Huang Z, Li J, Li H, Miao L, Liu Y, et al. 2021. Regulation of *crmp2* by *cdk5* and *gsk-3 $\beta$*  participates in sevoflurane-induced dendritic development abnormalities and cognitive dysfunction in developing rats. *Toxicol Lett* 341:68-79.
41. Lin Z, Dodd CA, Xiao S, Krishna S, Ye X, Filipov NM. 2014. Gestational and lactational exposure to atrazine via the drinking water causes specific behavioral deficits and selectively alters monoaminergic systems in *c57bl/6* mouse dams, juvenile and adult offspring. *Toxicological Sciences* 141:90-102.
42. Liu F, Ma J, Zhang H, Liu P, Liu Y-P, Xing B, et al. 2014. Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice. *Physiology & Behavior* 124:1-7.
43. Maurice N, Olry J-C, Cariou R, Dervilly-Pinel G, Le Bizec B, Travel A, et al. 2015. Short-term effects of a perinatal exposure to the hbcdd  $\alpha$ -isomer in rats: Assessment of early motor and sensory development, spontaneous locomotor activity and anxiety in pups. *Neurotoxicology and teratology* 52:170-180.
44. Meng C, Yao X-q, Chang R-j, Wang S-l, Wang X, Ma D-q, et al. 2020. Exogenous *gml* ganglioside attenuates ketamine-induced neurocognitive impairment in the developing rat brain. *Anesthesia & Analgesia* 130:505-517.
45. Molina RM, Phattanarudee S, Kim J, Thompson K, Wessling-Resnick M, Maher TJ, et al. 2011. Ingestion of *mn* and *pb* by rats during and after pregnancy alters iron metabolism and behavior in offspring. *NeuroToxicology* 32:413-422.
46. Montgomery KS, Mackey J, Thuett K, Ginestra S, Bizon JL, Abbott LC. 2008. Chronic, low-dose prenatal exposure to methylmercury impairs motor and mnemonic function in adult *c57/b6* mice. *Behavioural Brain Research* 191:55-61.
47. Moore CL, Flanigan TJ, Law CD, Loukotková L, Woodling KA, da Costa GG, et al. 2019. Developmental neurotoxicity of inorganic arsenic exposure in sprague-dawley rats. *Neurotoxicology and teratology* 72:49-57.
48. Morris-Schaffer K, Sobolewski M, Allen JL, Marvin E, Yee M, Arora M, et al. 2018. Effect of neonatal hyperoxia followed by concentrated ambient ultrafine particle exposure on cumulative learning in *c57bl/6j* mice. *NeuroToxicology* 67:234-244.
49. Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M, et al. 2020. Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse. *Food Chem Toxicol* 145:111710.
50. Neuwirth LS, Emenike BU, Barrera ED, Hameed N, Rubi S, Dacius TF, et al. Assessing the

anxiolytic properties of taurine-derived compounds in rats following developmental lead exposure: A neurodevelopmental and behavioral pharmacological pilot study. In: Proceedings of the Taurine 11, 2019// 2019. Singapore, (Hu J, Piao F, Schaffer SW, El Idrissi A, Wu J-Y eds)Springer Singapore, 801-819.

51. Oshiro WM, Beasley TE, McDaniel KL, Taylor MM, Evansky P, Moser VC, et al. 2014. Selective cognitive deficits in adult rats after prenatal exposure to inhaled ethanol. *Neurotoxicology and teratology* 45:44-58.
52. Oyagbemi AA, Adebisi OE, Adigun KO, Ogunpolu BS, Falayi OO, Hassan FO, et al. 2020. Clofibrate, a ppar- $\alpha$  agonist, abrogates sodium fluoride-induced neuroinflammation, oxidative stress, and motor incoordination via modulation of gfap/iba-1/anti-calbindin signaling pathways. *Environ Toxicol* 35:242-253.
53. Paletz EM, Day JJ, Craig-Schmidt MC, Newland MC. 2007. Spatial and visual discrimination reversals in adult and geriatric rats exposed during gestation to methylmercury and n-3 polyunsaturated fatty acids. *NeuroToxicology* 28:707-719.
54. Peres TV, Eyng H, Lopes SC, Colle D, Gonçalves FM, Venske DKR, et al. 2015. Developmental exposure to manganese induces lasting motor and cognitive impairment in rats. *NeuroToxicology* 50:28-37.
55. Philippot G, Hallgren S, Gordh T, Fredriksson A, Fredriksson R, Viberg H. 2018. A cannabinoid receptor type 1 (cb1r) agonist enhances the developmental neurotoxicity of acetaminophen (paracetamol). *Toxicological Sciences* 166:203-212.
56. Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, et al. 2011. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience* 193:338-362.
57. Rigobello C, Klein RM, Debiasi JD, Ursini LG, Michelin AP, Matsumoto AK, et al. 2021. Perinatal exposure to paracetamol: Dose and sex-dependent effects in behaviour and brain's oxidative stress markers in progeny. *Behav Brain Res* 408:113294.
58. Roegge CS, Timofeeva OA, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. 2008. Developmental diazinon neurotoxicity in rats: Later effects on emotional response. *Brain Research Bulletin* 75:166-172.
59. Sano K, Isobe T, Yang J, Win-Shwe T-T, Yoshikane M, Nakayama SF, et al. 2016. In utero and lactational exposure to acetamiprid induces abnormalities in socio-sexual and anxiety-related behaviors of male mice. *Frontiers in Neuroscience* 10.
60. Saritha S, Davuljigari CB, Kumar KP, Reddy GR. 2018. Effects of combined arsenic and lead exposure on the brain monoaminergic system and behavioral functions in rats: Reversal effect of miadmsa. *Toxicology and Industrial Health* 35:89-108.
61. Shen X, Liu Y, Xu S, Zhao Q, Guo X, Shen R, et al. 2013. Early life exposure to sevoflurane impairs adulthood spatial memory in the rat. *NeuroToxicology* 39:45-56.
62. Singh KP, Tripathi N. 2015. Prenatal exposure to a novel antipsychotic quetiapine: Impact on

- neuro-architecture, apoptotic neurodegeneration in fetal hippocampus and cognitive impairment in young rats. *Int J Dev Neurosci* 42:59-67.
63. Singh KP, Singh MK, Singh M. 2016. Effects of prenatal exposure to antipsychotic risperidone on developmental neurotoxicity, apoptotic neurodegeneration and neurobehavioral sequelae in rat offspring. *Int J Dev Neurosci* 52:13-23.
  64. Singh M, Singh KP, Shukla S, Dikshit M. 2015. Assessment of in-utero venlafaxine induced, ros-mediated, apoptotic neurodegeneration in fetal neocortex and neurobehavioral sequelae in rat offspring. *Int J Dev Neurosci* 40:60-69.
  65. Slotkin TA, Skavicus S, Levin ED, Seidler FJ. 2015. Prenatal nicotine changes the response to postnatal chlorpyrifos: Interactions targeting serotonergic synaptic function and cognition. *Brain Research Bulletin* 111:84-96.
  66. Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Garman RH, Freshwater LL, Sheets LP, et al. 2010. Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol a in sprague-dawley rats. *Toxicological Sciences* 115:167-182.
  67. Syed F, John PJ, Soni I. 2016. Neurodevelopmental consequences of gestational and lactational exposure to pyrethroids in rats. *Environ Toxicol* 31:1761-1770.
  68. Ta TA, Koenig CM, Golub MS, Pessah IN, Qi L, Aronov PA, et al. 2011. Bioaccumulation and behavioral effects of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (bde-47) in perinatally exposed mice. *Neurotoxicology and teratology* 33:393-404.
  69. Timofeeva OA, Roegge CS, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. 2008. Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon. *Neurotoxicology and teratology* 30:38-45.
  70. Ujházy E, Mach M, Navarová J, Brucknerová I, Dubovický M. 2011. Safety assessment of the pyridoindole derivative smelec2: Developmental neurotoxicity study in rats. *Interdisciplinary Toxicology* 4:47-51.
  71. Umezawa M, Onoda A, Korshunova I, Jensen ACØ, Koponen IK, Jensen KA, et al. 2018. Maternal inhalation of carbon black nanoparticles induces neurodevelopmental changes in mouse offspring. *Particle and Fibre Toxicology* 15:36.
  72. Venerosi A, Ricceri L, Scattoni ML, Calamandrei G. 2009. Prenatal chlorpyrifos exposure alters motor behavior and ultrasonic vocalization in cd-1 mouse pups. *Environmental Health* 8:12.
  73. Wang F, Guo RX, Li WX, Yu BF, Han B, Liu LX, et al. 2017. The role of intestinal endotoxemia in a rat model of aluminum neurotoxicity. *Mol Med Rep* 16:1878-1884.
  74. Wang W-Y, Luo Y, Jia L-J, Hu S-F, Lou X-K, Shen S-L, et al. 2014. Inhibition of aberrant cyclin-dependent kinase 5 activity attenuates isoflurane neurotoxicity in the developing brain. *Neuropharmacology* 77:90-99.
  75. Wang WY, Wang H, Luo Y, Jia LJ, Zhao JN, Zhang HH, et al. 2012. The effects of metabotropic glutamate receptor 7 allosteric agonist n,n'-dibenzhydrylethane-1,2-diamine dihydrochloride on

- developmental sevoflurane neurotoxicity: Role of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Neuroscience* 205:167-177.
76. Wu H, Feng J, Lv W, Huang Q, Fu M, Cai M, et al. 2016. Developmental neurotoxic effects of percutaneous drug delivery: Behavior and neurochemical studies in c57bl/6 mice. *PLOS ONE* 11:e0162570.
  77. Wu Z, Zhang Y, Zhang Y, Zhao P. 2020. Sirtuin 2 inhibition attenuates sevoflurane-induced learning and memory deficits in developing rats via modulating microglial activation. *Cellular and Molecular Neurobiology* 40:437-446.
  78. Xi -LC, Chuan -M, Qin -FH, Yuan -Z, Zhou -Y, Bin -XH, et al. 2015. - neurobehavioral assessment of rats exposed to yttrium nitrate during development. - *Biomedical and Environmental Sciences* - 28:- 281.
  79. Xi S, Sun W, Wang F, Jin Y, Sun G. 2009. Transplacental and early life exposure to inorganic arsenic affected development and behavior in offspring rats. *Archives of Toxicology* 83:549-556.
  80. Xiao X, Yong L, Liu D, Yang H, Liang C, Jia X, et al. 2020. Effects of in utero exposure to lanthanum on neurological behavior in rat offspring. *Neurotoxicology and teratology* 77:106854.
  81. Xin J, Wang H, Sun N, Bughio S, Zeng D, Li L, et al. 2021. Probiotic alleviate fluoride-induced memory impairment by reconstructing gut microbiota in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 215:112108.
  82. Xu J, Yan HC, Yang B, Tong LS, Zou YX, Tian Y. 2009. Effects of lead exposure on hippocampal metabotropic glutamate receptor subtype 3 and 7 in developmental rats. *Journal of Negative Results in BioMedicine* 8:5.
  83. Yahalom B, Athiraman U, Soriano SG, Zurakowski D, Carpino EA, Corfas G, et al. 2011. Spinal anesthesia in infant rats: Development of a model and assessment of neurologic outcomes. *Anesthesiology* 114:1325-1335.
  84. Yanai J, Brick-Turin Y, Dotan S, Langford R, Pinkas A, Slotkin TA. 2010. A mechanism-based complementary screening approach for the amelioration and reversal of neurobehavioral teratogenicity. *Neurotoxicology and teratology* 32:109-113.
  85. Yang X, Sun W, Wu Q, Lin H, Lu Z, Shen X, et al. 2022. Excess folic acid supplementation before and during pregnancy and lactation alters behaviors and brain gene expression in female mouse offspring. *Nutrients* 14:66.
  86. Yang Y, Zhan F, Wang YC, Wang B, Shi MX, Guo C, et al. 2020. Pubertal fenvalerate exposure impairs cognitive and behavioral development partially through down-regulating hippocampal thyroid hormone receptor signaling. *Toxicol Lett* 332:192-201.
  87. Yang Y, He Q, Zhang Z, Qi C, Ding L, Yuan T, et al. 2021. Insulin-like growth factor reduced against decabromodiphenyl ether-209-induced neurodevelopmental toxicity in vivo and in vitro. *Human & Experimental Toxicology* 40:S475-S486.
  88. Yoshida M, Shimizu N, Suzuki M, Watanabe C, Satoh M, Mori K, et al. 2008. Emergence of

- delayed methylmercury toxicity after perinatal exposure in metallothionein-null and wild-type c57bl mice. *Environ Health Perspect* 116:746-751.
89. Yu D, Jiang Y, Gao J, Liu B, Chen P. 2013. Repeated exposure to propofol potentiates neuroapoptosis and long-term behavioral deficits in neonatal rats. *Neuroscience letters* 534:41-46.
  90. Zhang H, Li X, Nie J, Niu Q. 2013. Lactation exposure to bde-153 damages learning and memory, disrupts spontaneous behavior and induces hippocampus neuron death in adult rats. *Brain research* 1517:44-56.
  91. Zhang H, Kuang H, Luo Y, Liu S, Meng L, Pang Q, et al. 2019. Low-dose bisphenol a exposure impairs learning and memory ability with alterations of neuromorphology and neurotransmitters in rats. *Science of The Total Environment* 697:134036.
  92. Zhang M, Liu W, Zhou Y, Li Y, Qin Y, Xu Y. 2018. Neurodevelopmental toxicity induced by maternal pm2.5 exposure and protective effects of quercetin and vitamin c. *Chemosphere* 213:182-196.
  93. Zhao Q, Tian Z, Zhou G, Niu Q, Chen J, Li P, et al. 2020. Sirt1-dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of resveratrol against neurodevelopment damage by fluoride. *Theranostics* 10:4822-4838.
  94. Zhao W, Cheng J, Gu J, Liu Y, Fujimura M, Wang W. 2014. Assessment of neurotoxic effects and brain region distribution in rat offspring prenatally co-exposed to low doses of bde-99 and methylmercury. *Chemosphere* 112:170-176.
  95. Zhou L, Tao X, Pang G, Mu M, Sun Q, Liu F, et al. 2021. Maternal nicotine exposure alters hippocampal microglia polarization and promotes anti-inflammatory signaling in juvenile offspring in mice. *Frontiers in Pharmacology* 12.