

令和6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）
分担研究報告書

発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究
研究分担者 桑形 麻樹子
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

研究要旨

発達神経毒性(DNT)は、発生期(胎生期)あるいは生後発達期の神経系に対する化学物質による有害作用と説明される。この評価に向けた、より迅速、低コストで省動物に資する新規評価手法の開発が急務となっている。しかしながら、神経系の発生・発達は極めて複雑な現象であり、ヒトの発達神経毒性の定義ですら専門家間で認識が異なるのが現状である。

本研究では新規評価手法の開発を目的として、発達期DNTの発現機序を明らかにし、将来的なin vitro試験法への適応拡大に必要なシグナルネットワークを同定することも加味した。

DNTに関しては、その複雑さ故に基礎的な背景データの不足が大きな問題であることから、分担研究として、DNT陽性物質の選定、および国際標準化に向けた情報収集を行った。

A. 研究目的

発達神経毒性(DNT)に関しては、その複雑さ故に基礎的な背景データの不足が大きな問題であることから、DNT陽性物質の選定、および国際標準化に向けた情報収集を行った。

B. 研究方法

R5年度同様、情報収集として、OECD in vitro DNT battery test (DNT-IVB) 専門家会議へ出席し、情報収集を行った(2024年4月11日、コンスタンツ、ドイツ)。この専門家会議は、EFSAおよびEPAが主体となってin vitro手法によるDNT評価方法の確立を目的としている。

DNT陽性対照物質の選定は、欧米リスク評価機関の報告書及び科学論文を調査した。その中から今年度はOECD in vitro DNT battery (DNT-IVB)文書「Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In Vitro Testing Battery.」に掲載されている(Appendix A)に掲載されている動物実験の結果に基づいたDNTの有無のリストを精査した。

(倫理面への配慮)

科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

C. 研究結果および考察

1. OECDの動向

OECD DNT-IVB会議には、EFSAおよびEPA関係者、またin vitro試験開発に携わった大学及び企業関係者が出席した。ハイブリッドで開催され、約40名が参加した。現在、各神経発生過程に対応したin vitro試験が17種類に絞られている。R5年度の会議では17試験を選抜していくとのことであったが、2024年4月の会議では、現時点ではリスク評価には17種類の試験をすべて実施する予定であると報告された。現在、バリデーション試験が開始されていることが明らかになった。

OECD-IVB文書にはゼブラフィッシュは含まれてい

ないが、ゼブラフィッシュは試験実施条件について議論が必要のため、引き続き、検討することになった。

なお、OECD DNT-IVB文書は、OECDのHPにて公開(url: <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/developmental-neurotoxicity.htm>) されている。

2. DNT陽性対照物質の選定

今年度はOECD DNT-IVB文書に掲載されている動物実験の結果に基づいたDNTの有無のリストを精査した。陽性対照物質および陰性対照物質リスト(Appendix A)となって掲載されている。Appendix Aは1Aおよび1Bから構成されている。Appendix A.1Aは4報の論文(Harrill J et al., 2018; Frank C et al., 2017; Shafer T et al., 2019; Masjusthums S et al., 2020)をもとに133物質が掲載されている。Appendix A.1BはAppendix 1Aに基づいており、陽性対照物質リストにはワークショップのレビュー、公表データのレビュー、および米国EPAの神経毒性リスク評価ガイドラインの情報が追加されている。また、陰性対象物質リストには、化学物質の根拠も記載されているが、実施施設によって異なる場合もあり、既知の in vivo DNT 陰性試験に基づくものではない可能性もある。例えば、活性代謝物への代謝がないためにin vitroで陰性とされた化学物質もある。一部の化合物は文献データのレビューに基づいて陰性と判断されている。

今回は化学物質の数が多いAppendix A.1Bを精査し、また、各4報に報告されていたin vitro DNT試験結果についても追記した(陽性対照リスト; 添付資料1、陰性対照リスト; 添付資料2)。

なお、Appendix A.1Bは170物質が掲載されていた。その内訳は下記の通り。

	陽性	陰性
農薬	19	5
化学物質	47	18
医薬品	37	44
合計	103	67

D. 結論

OECD DNT-IVB専門家会議に参加し情報収集した結果、昨年度は17種類のin vitro試験からいくつか試験を選抜して評価することになっていたが、現状では17種類の試験を全て実施してリスク評価をする方向性に変更されていた。現在、17種試験のバリデーション中であることが明らかになった。Appendix Aに基づいてバリデーション試験が実地中であることから、Appendix Aに掲載されているDNT陽性及び陰性リストの精査を行った。昨年度に精査したラットを用いた動物実験によりDNTの有無が判断された陽性と報告された論文(Mundy M et al., 2015)に掲載された97化合物は全て含まれていた。

2025年に2回、専門家会議が開催される予定である。引き続き、継続して精査を続ける予定である。

E. 健康危険情報

総括研究報告書参照

F. 研究発

1. 論文発表

Kuwagata M, Doi Y, Saito H, Tsurumoto M, Igarashi T, Nishimura T, Taquahashi Y, Hirabayashi Y, Kitajima S. A 90-day repeated oral dose toxicity study of p-cymene in rats 90-days. Fund Tox Sci. 11(4)169-181, 2024.

Ono R, Kuwagata M, Naruse M, Watanabe A, Takano M, Hasegawa T, Takashima H, Yoshioka Y, Ochiya T, Hirabayashi Y, Kitajima S. Extracellular vesicle small RNAs secreted from mouse amniotic fluid induced by repeated oral administration of VPA to pregnant mice. Fund Tox Sci. 11 (1) 37-56 2024.

2. 学会発表

国際学会

- (1) Kuwagata M and Horimoto M. Key toxicological findings related to developmental neurotoxicity caused by pesticides. The 64th Society of Toxicology (2025.3.16., Orlando, Florida, USA)
- (2) Naota M, Nishimura T, Okubo Y, Suzuki Y, Suzuki M, Kinoshita K, Watanabe K, Nakazawa T, Onodera H, Kuwagata M, Hirabayashi Y. Survey on safety profile of general toxicity Studies using non-human primates for Antibody drugs approved in Japan after revision of ICH-S6. The 64th Society of Toxicology (2025.3.17, Orlando, Florida, USA)
- (3) Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Kuwagata M, Aisaki K, Kitajima S. Development of a telemetry unit for measuring rat biopotential: easy to attach, less invasive by using carbon nanotube yarn as a surface electrode. The 64th Society of Toxicology (2025.3.18, Orlando, Florida, USA)
- (4) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. Evaluation of CD9-EGFP Reporter Mice for Organ-Specific EV Detection The 64th Society of Toxicology (2025.3.17, Orlando, Florida, USA)
- (5) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. International Society for extracellular vesicles annual

meeting2024 (2024.5.12, Melbourne, Australia)

- (6) Ono R, Kuwagata M, Naruse M, Watanabe A, Takano M, Hasegawa T, Takashima H, Yoshioka Y, Ochiya T, Hirabayashi Y, Kitajima S: Extracellular Vesicle Small RNAs Secreted from Mouse Amniotic Fluid Induced by Repeated Oral Administration of VPA to Pregnant Mice. Annual Conference of the International Federation of Placenta Associations (IFPA2024) (2024.9.4., Montreal, Canada)
- (7) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. Detection of extracellular vesicles (EVs) in Hepatotoxicity Using CD9-EGFP Reporter Mouse. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (2024.9.20., Copenhagen, Denmark)

国内学会

- 1) 桑形麻樹子、堀本政夫：農薬における発達神経毒性と関連のある毒性所見の検討 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.03-05) 福岡
- 2) 三ヶ島史人、桑形 麻樹子ら、医薬品の生殖発生毒性試験及び生殖発生毒性評価代替法に係る状況調査 第 51 回日本毒性学会学術年会 (2024.7.03-05) 福岡
- 3) 小野竜一、桑形麻樹子、成瀬美衣、渡邊章仁、鷹野正生、長谷川拓郎、高島宏昌、吉岡祐亮、落谷孝広、平林容子、北嶋 聡：バルプロ酸 (VPA) の妊娠マウスへの反復投与により誘導される羊水由来の細胞外小胞 Small RNA 第 51 回日本毒性学会学術年会 (2024.7.03-05) 福岡
- 4) 五十嵐 智女、相田 麻子、横田 理、西村 拓也、高橋 祐次、桑形 麻樹子、北嶋 聡：内分泌かく乱化学物質のスクリーニング評価における子宮肥大試験の取り組み 第 64 回日本先天異常学会学術集会(2024.7.26-27) 東京
- 5) 五十嵐智女、安彦行人、小野竜一、高橋 雄、桑形麻樹子、北嶋 聡：ゲノム編集によるノックアウトマウス作製時に生じた、オンターゲット部位の多様な変異とその次世代伝達 第 71 回日本実験動物学会総会(2024. 05. 29) 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料 1

DNT陽性対照物質

表1 DNT陽性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiatio	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
1	Acrylamide	化	Positive	N	N	P	N	N	N	N						N			N	P
2	Allethrin	農	Positive			N S														
3	Aluminum	化	Positive																	
4	6-aminonicotinamide	化	Positive	P	N	P	N	N	N	N										
5	Amphetamine	医	Positive	N	N		N	N	N	N										
6	Arsenic	化	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
7	Aspartame	化	Positive																	
8	Azacytidine	医	Positive																	
9	Benomyl	農	Positive																	
10	Benzene	化	Positive																	
11	Bisphenol A	化	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
12	Bis(tri-n- butyltin)oxide	化	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
13	Bromodeoxyuridine	化	Positive																	
14	Butylated hydroxyanisole	化	Positive																	
15	Cadmium	化	Positive	N	N	P	N	N	N	N		P	P	P		P		P	P	P
16	Caffeine	化	Positive	N	N	N	N	N	N	N										
17	Carbamazepine	医	Positive	N	N	N	N	N	N	N										
18	Carbon monoxide	化	Positive																	
19	Chlordecone	農	Positive																	
20	Chlordiazepoxide	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
21	Chlorinedioxide	化	Positive																	
22	Chlorpromazine	医	Positive	N	N	P	N	N	P	P		N	N	N		N	P	N	N	N
23	Chlorpyrifos	農	Positive	N	N	P	N	N	P	N		N	N	N		N		P	P	N

表1 DNT陽性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiatio	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
24	Cocaine	医	Positive	P	N	N	N	N	N	N										
25	Colcemid	化	Positive																	
26	Colchicine	医	Positive	P	N	P	N	P	P	N										
27	Cyclophosphamide	医	Positive	N	N	P	N	N	N	N										
28	Cypermethrin	農	Positive			P														
29	Cytosine Arabinoside	医	Positive	N	N	P	N	N	P	P										
30	DDT, p,p'-	農	Positive																	
31	Deltamethrin	農	Positive	N	N	P	N	N	N	N		P	N	N		P		P	N	P
32	Dexamethasone	医	Positive	P	N	N	N	N	N	N							P			
33	Diazepam	医	Positive	P	P	P	N	N	P	P										
34	Diazinon	農	Positive																	
35	Dieldrin	農	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
36	Di-(2-ethylhexyl) phthalate	化	Positive			N S														
37	Diethylstilbestrol	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
38	Dioxin	化	Positive																	
39	Diphenylhydantoin	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
40	Domoic acid	化	Positive			P						N	N	N		N	N	N	N	N
41	Epidermal Growth Factor	化	Positive																	
42	Ethanol	化	Positive																	
43	Ethylene thiourea	化	Positive																	
44	Fluoride	化	Positive	N	N		N	N	N	N										
45	5-Fluorouracil	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
46	Fluoxetine	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N										

表1 DNT陽性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiatio	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
47	Haloperidol	医	Positive	P	N	P	N	P	P	N		P	P	P		P		N	P	P
48	Halothane	医	Positive																	
49	Heptachlor	農	Positive	N	N	P	N	N	P	N										
50	Heroin	農	Positive																	
51	Hexachloro benzene	化	Positive																	
52	Hexachlorophene	医	Positive	P	N	P	N	N	P	P		P	P	P		P		P	P	P
53	Hydroxyurea	化	Positive	N	N	P F, S	N	N	P	N										
54	Iminodipropionitrile	医	Positive			N S														
55	Ketamine	化	Positive	N	N	P	N	P	N	N		N	N	N		N		N	N	N
56	Lead	化	Positive	N	N	P	N	N	N	N		N	N	N				P		
57	Lidocaine	医	Positive																	
58	Lindane	農	Positive			P														
59	Lysergic acid diethylamide	医	Positive																	
60	Maneb	農	Positive	N	N	P	N	N	N	N		N	N	N		N	P	P	P	P
61	Manganese	化	Positive	N	N	N F, S	N	N	N	N		N	N	N				P		P
62	MDMA	医	Positive																	
63	Methadone	医	Positive																	
64	Methanol	化	Positive																	
65	Methimazole	医	Positive			P F, S														
66	Methotrexate	医	Positive	N	P	P	P	N	N	N										
67	Methylazoxymethanol	化	Positive								P					N			P	P
68	Methylmercury	化	Positive	P	P	P	N	N	P	N	P	P	N	P	P	P	P	P	P	P
69	Methyl parathion	農	Positive																	

表1 DNT陽性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiatio	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
70	Monosodium glutamate	化	Positive																	
71	MPTP	医	Positive																	
72	Naloxone	医	Positive	N	N	P	N	N	N	N										
73	Naltrexone	医	Positive																	
74	Nicotine	医	Positive	N	N	P	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
75	Ozone	化	Positive																	
76	Paraquat	農	Positive	P	N	P	N	N	N	P		P	N	N		P	P	P	P	P
77	Parathion	農	Positive			N S														
78	Penicillamine	医	Positive																	
79	Perchlorate	化	Positive																	
80	Perfluoroalkyls (PFOA, PFOS)	化	Positive								P					N			P	P
81	Permethrin	農	Positive	N	N	P F, S	N	N	N	N										
82	Phenobarbital	医	Positive	N	N	N F, S	N	N	N	N										
83	Phenylacetate	化	Positive																	
84	Polybrominated diphenyl ethers	化	Positive	N	N	P	N	N	N	N		N	N	N		N	P	P	P	P
85	Polychlorinated biphenyls	化	Positive																	
86	Propranolol	医	Positive																	
87	Propylthiouracil	医	Positive	N	N	P	N	N	N	N										
88	Retinoic acid	医	Positive	P	N	P	N	P	N	N		N	N	N		P		P	P	N
89	Tebuconazole	農	Positive	N	P	P	P	N	P	N							P			
90	Tellurium	化	Positive																	
91	Terbutaline	医	Positive	N	P	N	P	N		P										
92	Tetrachloroethylene	医	Positive																	

表1 DNT陽性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiation	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
93	Tetrahydro cannabinol	医	Positive																	
94	Thalidomide	医	Positive	N	N	N	N	N	N	N										
95	Toluene	化	Positive																	
96	Triamcinolone	医	Positive																	
97	Tri-n- butyltin	化	Positive								P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
98	Trichlorfon	農	Positive								N	N	N	N	P	P	N		N	N
99	Trichloroet hylene	化	Positive																	
100	Triethyl lead	化	Positive																	
101	Triethyltin	化	Positive	P	N	P	N	N	P	N	N	P	P	P	P	P	P	P	P	P
102	Trimethyltin	化	Positive	P	N	P	N	N	P	N										
103	Valproic acid	医	Positive	N	N	P	N	N	P	N		P	N	N				N		
104	X Irradiation	医	Positive																	

*Based on animal (x) and/or human (h) data *positive→「P」、negative→「N」、S; Shaferらによる、F; Frankらによる

DNT陰性対照物質

表2 DNT陰性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiation	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
1	Acetaminophen	医	Negative	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	Acetylsalicylic acid	医	Negative			N S					N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	Amicillin	医	Negative																	
4	Amitriptyline	医	Negative																	
5	Amoxicillin	医	Negative	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6	Anthraxene	農	Negative																	
7	Ascorbic acid	化	Negative			N S														
8	Atropine	医	Negative																	
9	Bismuth	化	Negative																	
10	Buspirone	医	Negative								N	N	N	N	N	N	(N)	N	N	N
11	Captopril	医	Negative	N	N		N	N	N	N	P									
12	Chloramben	農	Negative	N	N		N	N	N	N										
13	Chlorpheniramine	医	Negative								N	N	N	N	N	N	P	N	N	N
14	Cotinine	化	Negative	N	N		N	N	N	N										
15	Dabigatran	医	Negative																	
16	Deferoxamine mesylate	医	Negative																	
17	Deprenyl	医	Negative																	
18	Diethylene glycol	化	Negative	N	N		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	Dimethylformamide	化	Negative																	
20	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	化	Negative																	

表2 DNT陰性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiation	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
21	Dinitrofur	農	Negative																	
22	Diphenhydramine	医	Negative																	
23	Doxylamine succinate	医	Negative			N S						N	N	N	N	N	P	N	N	N
24	Erythromycin	医	Negative			N S														
25	Famotidine	医	Negative									N	N	N	N	N	N	N	N	N
26	Fipronil	農	Negative																	
27	Fluconazole	医	Negative	N	N		N	N	N	N										
28	Folic acid	医	Negative			P S														
29	Furosemide	医	Negative																	
30	Galactosamine hydrochloride	化	Negative																	
31	Glucosamine	化	Negative																	
32	Glycerol	化	Negative			N S										N			P	N
33	Glyphosate	農	Negative	N	N	N	N	N	N	N										
34	Ibuprofen	医	Negative								N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
35	Isoniazid	医	Negative	N	N		N	N	N	N										
36	Lactose	化	Negative																	
37	Levetiracetam	医	Negative																	
38	Loperamide	医	Negative	N	N		P	N	P	N										
39	Mannitol, D-	化	Negative			N S					N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
40	Metformin	医	Negative								N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

表2 DNT陰性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiation	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
41	Metoclopramide	薬	Negative																	
42	Metoprolol	薬	Negative								N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
43	Mifepristone	薬	Negative																	
44	Naloxone	薬	Negative																	
45	Omoprazole	薬	Negative																	
46	Penicillin VK	薬	Negative								N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
47	Phenol	化	Negative	N	N		N	N	N	N										
48	Pomalidomide	薬	Negative																	
49	Propylene glycol	化	Negative			N														
50	Propylthio urcil	薬	Negative																	
51	RU38486	薬	Negative																	
52	Saccharin	化	Negative	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
53	Selegiline hydrochloride	薬	Negative																	
54	Seroquel	薬	Negative																	
55	Sodium benzoate	化	Negative	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
56	Sorbitol, D (glucitol, D)	化	Negative	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
57	Statins	薬	Negative																	
58	Sulfisoxazole	薬	Negative																	
59	Sumatriptan	薬	Negative																	
60	Testosterone	薬	Negative																	

表2 DNT陰性対照物質による17試験種実施状況とその結果 (Appendix A.1Bを改変)

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Compound	分類	Positive or Negative	Cortical Initiation	Cortical Maturation	Cortical MEA	Cortical Synapto	hN Initiation	hNP1 Apop	hNP1 Prolif	NPC1	NPC2a	NPC2b	NPC2c	NPC3	NPC4	NPC5	UKN2	UKN4	UKN5
61	Tetracycline	薬	Negative			Ns														
62	Tiotropium	薬	Negative																	
63	Trolox	化	Negative																	
64	Ursodeoxy cholic acid	薬	Negative																	
65	Verapamil	薬	Negative																	
66	Warfarin	薬	Negative									N	N	N		N	N	N	N	N
67	zVAD-fmk	化	Negative																	

•Based on animal (x) and/or human (h) data •positive→「P」、negative→「N」、S; Shaferらの論文に記載、

以上