

平成21年6月15日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390189
 研究課題名(和文) 炎症反応による記憶機能分子かく乱に着目した化学物質に過敏な動物モデルの作成
 研究課題名(英文) Establishment of chemical sensitive animal model concerning modulation of memory-related function induced by inflammatory response
 研究代表者
 藤巻 秀和 (FUJIMAKI HIDEKAZU)
 独立行政法人国立環境研究所・環境リスク研究センター・室長
 研究者番号：00124355

研究成果の概要：本研究では、これまでに影響の見られない低濃度のトルエン曝露を行い記憶機能分子が影響を受けやすい特性を持った過敏動物の開発を試みた。われわれの研究室でのこれまでの知見でホルムアルデヒドに鋭敏な C3H マウスを用いての抗原刺激の違いによる検討、免疫系の T 細胞が働けないヌードマウスでの反応の変化、組織適合抗原 H-2 遺伝子のみ異なるコンジュニックマウスでの検討などによりトルエン曝露に対する過敏状態の誘導を検証した結果、C3H 系の抗原刺激を受けたマウスがもっとも鋭敏な反応を示すことを突き止めた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2007年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：化学物質、炎症反応、記憶分子、動物モデル、神経

1. 研究開始当初の背景

低濃度の揮発性化学物質に曝露されることがその発症に関わると考えられている「シックハウス症候群」や「本態性多種化学物質過敏症(MCS)」の発症機構解明のためには、有用な動物モデルを用いて低濃度化学物質の曝露を行い、IV型あるいはV型に分類されているアレルギー反応や高用量の曝露で見られる傷害作用としての中毒学的反応と異なる反応が誘導されるか否かを明らかにすることが急務と考えられている。また、MCSやシックハウス症候群の疑いのある患者でア

レルギー性疾患の罹患率が非常に高いという報告があることから、アレルギー性炎症反応から神経性炎症反応を誘導すること、及びその相互作用による可能性が一つの仮説として考えられている。

2. 研究の目的

本研究では、化学物質の曝露によるアレルギー性炎症反応と神経性炎症反応の誘導、および記憶情報を蓄積させる過程でのかく乱の機構を明らかにし、過敏症の解明に有用な動

物モデルを作成することを目指している。今回の提案は、これまでの研究成果を発展させるために大脳辺縁系への影響と免疫系への影響結果から抽出した炎症と記憶機能との関連分子に絞って、低濃度化学物質の曝露による炎症反応の誘導から記憶機能かく乱へのメカニズムについて解明し、過敏症解明のための動物モデルを提供することを目的とした。

3. 研究の方法

マウスを用い、トルエン曝露は昨年度と同様、国立環境研究所の既存の曝露装置（柴田化学）を用い、低濃度トルエンを毎回30分間曝露する。最初の週は3日連続で、その後は週1回の割合で曝露を行い、1週、4週、8週後に経時的に試料を採取する。さらに、アレルギー性炎症モデルへのトルエン曝露の影響を調べてトルエンにより誘導される炎症反応と比較するために、それぞれのマウスを曝露前にOVAとアラム（アジュバント）で免疫し、その後2週間おきにOVAの感作を行う。神経性炎症の解析では、トルエン曝露終了後、病理組織試料作成はマウスを麻酔して採血を行い、灌流固定した後それぞれの組織をホルマリン固定する。嗅球と海馬における記憶分子としてのNMDA受容体、および炎症性サイトカインのmRNAと蛋白レベルでの解析用の試料は、マウスを麻酔し採血後直ちに液体窒素で凍結する。リアルタイムRT-PCRは、まず試料よりBioRobot EZ-1を用いて総RNAを抽出し、総RNAからのfirst-strand cDNAの作成は、Invitrogen社のSuperScript Rnase H-reverse Transcriptaseを用いた方法で行う。各分子mRNAの発現評価は、ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems Inc.)を用いて行う。蛋白レベルの解析は、主にELISA法で行う。アレルギー性炎症の解析では、経時的に肺胞洗浄液や肺組織を採取し、炎症性細胞の集積や炎症性サイトカイン産生について組織学的、分子生物学的に検索する。

4. 研究成果

18年度は、大脳辺縁系と免疫系における過敏状態を探るためのモデルを構築するため、低濃度トルエン曝露による記憶にかかわる炎症反応についてマウスを用いて解析した。その結果、肺における炎症細胞の集積では、9 ppm曝露群でマクロファージ数の有意な増加がみられた。RT-PCRによるmRNAの発現解析では、9 ppm曝露群でのIL-5 mRNA発現の増加、90 ppm曝露におけるIFN- γ mRNA発現の低下が認められた。抗原特異的IgEとIgG1抗体価においては、9 ppm曝露において有意な増加を認めた。ところで、神経の成長、分化に働き肺における炎症にもか

かわる神経栄養因子について肺での働きを検索すると、BDNF mRNA、及びNGF受容体TrkAmRNAの発現低下がみられた。海馬における記憶関連遺伝子の発現は、9 ppmトルエン曝露で、NMDA受容体NR2AmRNA, CaMKIV mRNA、及びCREB1 mRNAの発現増強が認められた。これらの結果より、トルエンの低濃度曝露が、抗原刺激を受けたマウスの獲得免疫系をより活性化するとともに、肺における神経栄養因子の調節系、海馬における記憶関連遺伝子の制御系をかく乱していることが明らかとなった。19年度は、神経-免疫相互作用への低濃度トルエン曝露の影響を探る目的で、免疫不全マウスの記憶関連遺伝子へのトルエン曝露の影響を検索した。リアルタイムRT-PCRの測定の結果、野生型ではグルタミン酸受容体NR2A, リン酸化酵素CaMKIV, および転写因子CREB1のmRNA発現がトルエン曝露で有意に亢進した。しかしながら、ヌードマウスのほうではトルエン曝露群と対照群とで差はみられなかった。次に、CREBのリン酸化についてリン酸化蛋白の測定を行ったところ、トルエン曝露によるリン酸化CREBの増加が認められた。神経成長因子のNGF mRNAの発現にはトルエン曝露による影響はみられなかったが、BDNF mRNAではNR2Aなどと同じく野生型のみでトルエン曝露による発現の亢進が認められた。これらの結果より、免疫不全マウスでは神経過敏と思われるトルエン曝露による記憶関連遺伝子のかく乱はみられなかった。次に、トルエン曝露による過敏状態への影響を調べるために、anti-CD4抗体処理によるTリンパ球欠損がトルエン曝露によるかく乱に及ぼす影響について検索した。その結果、海馬における反応にはいずれの変化もみられなかったが、炎症反応指標の肺胞洗浄液におけるBDNF産生、血漿中でのNGF産生は、それぞれトルエン曝露による増加が見られた。anti-CD4抗体処理はその増強を抑制した。この結果は、トルエン曝露による神経成長因子のかく乱にリンパ球が関与していることを示唆している。

20年度は、免疫系の制御にかかわるH-2遺伝子群に焦点をあて、H-2ハプロタイプの違いがトルエン曝露による過敏状態にどのような影響をもたらすのか解析する目的で、C57BL/10 (H-2b)とB10. BR (H-2k)マウスにトルエン曝露して記憶関連遺伝子の発現、免疫炎症反応の誘導について解析した。その結果、曝露による肺での炎症性反応においては、B10. BRマウスにおいて総細胞数、マクロファージ数の有意な増加がみられた。C57BL/10マウスに比べ、リンパ球、好酸球においても増加傾向が認められた。肺胞洗浄液中のサイトカイン、ケモカイン産生では、B10. BRマウス

では9 ppm曝露で、C57BL/10 マウスでは90 ppm曝露でIL-1 β 産生の抑制がみられた。また、B10. BR マウスでは9 ppm 曝露でTNF α , KCの産生が亢進したが、C57BL/10 マウスでは90 ppm 曝露でKCの亢進が認められた。次に、全身曝露チャンバーを用いて、0, 5, 50, 500ppmトルエン曝露を6週間行い、脾臓におけるサイトカイン産生に関わる転写因子の発現を比較すると、B10. BR マウスではGATA3とFoxp3の亢進がトルエン曝露でみられたが、C57BL/10 マウスでは影響が見られなかった。神経性炎症では、鼻部曝露と全身曝露の実験系で、嗅球と海馬における記憶分子としてのNMDA受容体、および炎症性サイトカインの解析を行ったが、いずれにおいても両系統のマウスでトルエン曝露による変化はみられなかった。

以上の結果から、低濃度トルエン曝露のC57BL/10 マウスとB10. BR マウスへの影響について、脳・神経領域での差はみられなかった。免疫炎症反応では、C57BL/10 マウスに比べB10. BR マウスのほうでより低濃度で反応の亢進が認められ、トルエンの影響についてH-2k 遺伝子複合体が感受性の亢進に関連する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Dwi Kesuma Sari, Sachi Kuwahara, Yasuhiro Tsukamoto, Hajime Hori, Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani, Hidekazu Fujimaki, Fumihiko Sasaki. Effects of Subchronic Exposure to Low Concentration of Toluene on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Gland Axis of Female Mice. *J. Jpn. Soc. Atmos. Environ.* 41:38-43, 2006. 査読有
- ② Daisuke Nakajima, Tin Tin Win Shwe, Masaki Kakeyama, Hidekazu Fujimaki, Sumio Goto. Determination of Toluene in Brain of Freely Moving Mice using Solid-Phase Microextraction Method. *Neurotoxicology* 27:615-618, 2006. 査読有
- ③ Sohel Ahmed, Tin-Tin-Win-Shwe, Shoji Yamamoto, Shinji Tsukahara, Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani, and Hidekazu Fujimaki. Increased hippocampal mRNA expression of neuronal synaptic plasticity related genes in mice chronically exposed to toluene at a low-level human occupational-exposure. *Neurotoxicology* 28,168-174, 2007. 査読有
- ④ Tin-Tin-Win-Shwe, Shinji Tsukahara, Sohel Ahmed, Atsushi Fukushima, Shoji Yamamoto, Masaki Kakeyama, Daisuke Nakajima, Sumio Goto, Takahiro Kobayashi, Hidekazu Fujimaki. Athymic nude mice are insensitive to low-level toluene-induced up-regulation of memory-related gene expressions in the hippocampus. *Neurotoxicology* 28, 957-964, 2007. 査読有
- ⑤ Tin-Tin-Win-Shwe, Shoji Yamamoto, Daisuke Nakajima, Akiko Furuyama, Atsushi Fukushima, Sohel Ahmed, Sumio Goto, Hidekazu Fujimaki. Modulation of neurological related allergic reaction in mice exposed to low-level toluene. *Toxicol Appl Pharmacol* 222,17-24, 2007. 査読有
- ⑥ H.Fujimaki, S.Yamamoto, Tin-Tin-Win-Shwe, R. Hojo, F. Sato, N. Kunugita, K. Arashidani: Effect of long-term exposure to low-level toluene on airway inflammatory response in mice. *Toxicol Lett* 168,132-139, 2007. 査読有
- ⑦ Tin-Tin-Win-Shwe, D. Mitsushima, D. Nakajima, S. Ahmed, S. Yamamoto, S. Tsukahara, M. Kakeyama, S. Goto, H. Fujimaki: Toluene induces rapid and reverse of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice. *Toxicol Lett* 168,76-82,2007. 査読有
- ⑧ Tin-Tin-Win-Shwe, Dai Mitsushima, Shoji Yamamoto, Toshiya Funabashi, Hidekazu Fujimaki. Strain Difference of Extracellular Amino Acid Neurotransmitter Levels in the Hippocampus of MHC-Congenic Mice in Response to Toluene Exposure. *Neuroimmunomodulation* 16, 185-190, 2009. 査読有
- ⑨ Hidekazu Fujimaki, Tin-Tin-Win-Shwe, Shoji Yamamoto, Daisuke Nakajima and Sumio Goto. Role of CD4⁺ T cells in the modulation of neurotrophin production in mice exposed to low-level toluene. *Immunopharm.Immunotox* 31(1):146-149, 2008. 査読有
- ⑩ Daisuke NAKAJIMA, Shinji TSUKAHARA, Rieko HOJO, Shiho KAGEYAMA, Sumio GOTO, Hiroaki SHIRAIISHI, Fujio SHIRAIISHI, Hidekazu FUJIMAKI. Measurement of Toluene Concentrations in the Blood of Fetuses of Pregnant Rats Exposed to Low Concentration Toluene using Headspace Solid Phase Micro Extraction - Gas Chromatograph-Mass Spectrometry. *J Health Sci*,55, 50-55, 2009. 査読有
- ⑪ Shinji Tsukahara, Disuke Nakajima, Rieko

- Hojo, Shiho Kageyama, Yoshiko Kuroda, Hidekazu Fujimaki. Effects of maternal toluene exposure on levels of sex steroids in prenatal offspring of rats: A study of the developmental toxicity of toluene on sexual differentiation of the brain. *Toxicol. Lett* (in press) 査読有
- ⑫ Tin-Tin WIN-SHWE, Rieko HOJO, Dai MITSUSHIMA, Daisuke NAKAJIMA, Shoji YAMAMOTO and Hidekazu FUJIMAKI. Establishment of a mouse model to assess brain neurotransmitter level and learning performance simultaneously following toxic chemical exposure: using in vivo microdialysis and schedule-controlled operant behavior. *J UOEH* 31,1-11, 2009. 査読有
- ⑬ Shoji Yamamoto, Tin-Tin-Win-Shwe, Yasuhiro Yoshida, Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani, Hidekazu Fujimaki. Alteration of Th1/Th2 immunity in infant mice after prenatal and postnatal exposure to low-level toluene and peptidoglycan. *Inhalation Toxicology* (in press) 査読有
- ⑭ Yamamoto, S., Win-Shwe, T.T., Yoshida, Y., Kunugita, N., Arashidani, K., Fujimaki, H Modulation of systemic Th1/Th2 immune response in infant mice after prenatal exposure to low-level toluene and TLR2 ligand. (2009)., *J. Toxicol. Sci.*, (in press) 査読有
- ⑮ 藤巻秀和、市川眞澄、佐々木文彦、嵐谷奎一(2006)：シックハウス症候群の発症—中枢神経と揮発性化学物質。臨床免疫とアレルギー。科学評論社, 46, 182-187. 査読無
- ⑯ 塚原伸治、石堂正美、黒河佳香、藤巻秀和 (2008)「揮発性有機化合物および農薬の発達期曝露による中枢神経系への影響についての調査研究」大気環境学会誌、43,180-190. 査読有
- ⑰ 北條理恵子、黒河佳香、塚原伸治、中島大介、藤巻秀和 (2008)「オペラント学習法を用いたマウスのVOCガス検知閾値の計測」におい・かおり環境学会誌、39,186-191. 査読有
- ⑱ 中島大介、塚原伸治、影山志保、白石不二雄、藤巻秀和(2008)：胎児・小児への影響を考慮したVOC研究の現状と展開。室内環境,11,103-109. 査読有
- [学会発表] (計 33 件)
- ① 北條理恵子、掛山正心、黒河佳香、中島大介、塚原伸治、後藤純雄、藤巻秀和：オペラント条件づけによるマウスのVOC臭気検出試験系の確立。第47回大気環境学会、東京、2006/9/21
- ② Tin-Tin-Win-Shwe、福島篤、美津島大、中島大介、Ahmed Sohel、山元昭二、塚原伸治、掛山正心、後藤純雄、藤巻秀和：マイクロダイアリス法による有害化学物質曝露マウスにおける神経伝達物質の評価。第47回大気環境学会、東京、2006/9/20
- ③ H. Fujimaki, T.T.W. Shwe, S. Yamamoto, D. Nakajima, S. Ahemd, S. Goto: Modulated memory-related gene expression in olfactory bulb of low-level toluene-exposed mice. 5th Forum of European Neuroscience. Vienna, 2006, July 9
- ④ H. Fujimaki, S. Yamamoto, T.T.W. Shwe, S. Ahmed, D. Nakajima, S. Goto: Role of CD4 T cells in allergic inflammatory responses in mice exposed to low-level toluene. 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology. Paris, 2006, Sep. 7
- ⑤ T.T.W. Shwe, S. Ahmed, S. Tsukahara, S. Yamamoto, M. Kakeyama, D. Nakajima, S. Goto, T. Kobayashi, H. Fujimaki: T cell-mediated neuroprotective response in toxic chemical induced memory-related gene expressions in a mouse hippocampus. 23rd International Neurotoxicology Conference. Little Rock, 2006, Sep. 19
- ⑥ T.T.W. Shwe, S. Ahmed, S. Yamamoto, M. Kakeyama, D. Nakajima, S. Goto, H. Fujimaki: Role of T cells in toluene-induced memory-related gene expressions in mouse hippocampus. 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, 2006, Oct. 16
- ⑦ S. Ahmed, H. Fujimaki, T.T.W. Shwe, S. Yamamoto, S. Tsukahara, Y. Kurokawa, D. Nakajima, S. Goto: Modulation of pro-inflammatory and neural activity-related gene expression in the olfactory bulb of mice by nasal inhalation of low-level toluene. 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, 2006, Oct. 19
- ⑧ 北條理恵子、黒河佳香、塚原伸治、中島大介、藤巻秀和：オペラント学習法を用いたマウスのにおい検知閾値の計測、第20回におい・かおり環境学会、東京、2007/6/7
- ⑨ 黒河佳香、北條理恵子、中島大介、藤巻秀和：マウスにおける揮発性化学物質の嗅覚検知閾値」第30回日本神経科学大会、横浜、2007/9/10
- ⑩ 藤巻秀和：実験動物で探る低濃度有機化合物の影響機構、第16回日本臨床環境医学会総会、東京、2007/7/8 (招待講演)
- ⑪ Shwe T.T., 山元昭二、藤巻秀和：トルエ

- ン曝露によるマウス海馬における記憶関連遺伝子発現増強へのT細胞の役割, 第14回日本免疫毒性学会学術大会, 神戸, 2007/9/20
- ⑫ 山元昭二, 福島篤, Shwe T.T., 北條理恵子, 藤巻秀和: マウス胎生期および新生児期における低濃度トルエン曝露とペプチドグリカン刺激が全身性のTh1/Th2免疫バランスに及ぼす影響, 第14回日本免疫毒性学会学術大会, 神戸, 2007/9/21
- ⑬ 藤巻秀和: VOCの健康影響研究の現状, 第48回大気環境学会年会, 岡山, 2007/9/5
- ⑭ 福島篤, Shwe T.T., 樫田尚樹, 山元昭二, 嵐谷奎一, 藤巻秀和: マウス海馬における記憶形成機構に及ぼす低濃度トルエン曝露の影響, 第48回大気環境学会年会, 岡山, 2007/9/6
- ⑮ 北條理恵子, 塚原伸治, 中島大介, 黒河佳香, 後藤純雄, 藤巻秀和: 妊娠ラットにおけるトルエン吸入曝露による仔獣のオペラント学習行動への影響, 第48回大気環境学会年会, 岡山, 2007/9/6
- ⑯ 樫田尚樹, 真鍋龍治, 吉田安宏, 山元昭二, 藤巻秀和, 嵐谷奎一: マウスに対する低濃度トルエン経気道曝露による免疫系への影響, 第48回大気環境学会年会, 岡山, 2007/9/5
- ⑰ 藤巻秀和: 感受性要因に注目した化学物質の健康影響評価, 第51回全国環境衛生大会, 札幌, 2007/10/18 (招待講演)
- ⑱ Win Shwe T.T., Mitsushima D., Nakajima D., Fukushima A., Yamamoto S., Tsukahara S., Kakeyama M., Goto S, Fujimaki H.: Analysis of toluene-induced extracellular amino acid neurotransmitter levels in the hippocampus using in vivo microdialysis in a freely moving mouse model, XI International Congress of Toxicology, Montreal, 2007, July 16
- ⑲ Fujimaki H., Yamamoto S., Win Shwe T.T., Fukushima A., Nakajima D., Goto S.: Immunomodulatory role of low level toluene exposure in mice, XI International Congress of Toxicology, Montreal, 2007, July 16
- ⑳ Fukushima A., Win Shwe T.T., Ahmed S., Yamamoto S., Tsukahara S., Kunugita N., Arashidani K., Fujimaki H.: Neuronal synaptic plasticity related gene expressions in the hippocampus and olfactory bulb of mice chronically exposed to low level toluene, XI International Congress of Toxicology, Montreal, 2007, July 16
- ㉑ Fukushima A., Win Shwe T.T., Yamamoto S., Kunugita N., Yoshida Y., Arashidani K., Fujimaki H.: Expression of transcription factor genes for T-cell differentiation in the spleen of C3H/HeN and BALB/c mice by the inhalation of low-level toluene, World Allergy Congress 2007, Bangkok, 2007, Dec. 4
- ㉒ Yamamoto S., Fukushima A., Win Shwe T.T., Hojo R., Yoshida Y., Kunugita N., Arashidani K., Fujimaki H.: Effect of prenatal and postnatal exposure to low-level toluene and peptidoglycan on systemic Th1/Th2 immunity in infant mice, World Allergy Congress 2007, Bangkok, 2007, Dec. 4
- ㉓ 塚原伸治, 中島大介, 黒田淑子, 影山志保, 藤巻秀和: 周産期トルエン曝露による胎仔ラットの脳内エストロジオール含量および出生仔ラットのSDN-POAのアポトーシスへの影響. 第31回日本神経科学大会, 東京, 2008/7/9
- ㉔ 塚原伸治, 中島大介, 黒田淑子, 影山志保, 藤巻秀和: 脳の性分化に関与する発達期の性ステロイドホルモン分泌および性的二型核のアポトーシスに及ぼすトルエン曝露の影響. 第49回大気環境学会年会, 金沢, 2008/9/17
- ㉕ 塚原伸治, 黒田淑子, 中島大介, 影山志保, 藤巻秀和: 発達期のトルエン曝露によるテストステロン分泌および脳内のアポトーシス細胞死への影響. 平成20年度室内環境学会総会, 東京, 2008/12/1
- ㉖ Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Kageyama S, Hojo R & Fujimaki H.: Effects of exposure to toluene on steroidogenesis in testes and sromatization of testosterone in brain of male rats during fetal life. 45th Congress of the European Societies of Toxicology, Rhodes, Greece, 2008, Oct. 6
- ㉗ 藤巻秀和 化学物質に対する感受性要因の解明 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 東京 2008/6/27 同講演要旨集P.(S47) (招待講演)
- ㉘ 藤巻秀和, Tin-Tin-Win-Shwe, 山元昭二, 塚原伸治, 樫田尚樹 1), 嵐谷奎一 1) (1)産業医科大学・産業保健学部) マウス系統差で探る低濃度有機化合物に対する感受性要因—神経成長因子— 第49回大気環境学会年会 金沢 2008/9,17 同講演要旨集P.(524)
- ㉙ 藤巻秀和 低濃度トルエン曝露によるアレルギー性炎症反応の修飾作用 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2008/9/28 同講演要旨集 P.(1490)
- ㉚ Fujimaki H., Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S. Modulation of T cell development by

biological and chemical agents neonatal mice. 7th annual European Life Scientist Organization meeting フランス Nice, Sept 1,2008 同講演要旨集P.(126)

- ③① 山元昭二, 藤巻秀和: 低濃度トルエン曝露が発達期のマウス免疫系に及ぼす影響, 第35回日本トキシコロジー学会学術年会—こどもシンポジウム5—, 東京, 2008.6.28 J. Toxicol. Sci., Vol 33:S30
- ③② 山元昭二, Tin-Tin-Win-Shwe, 藤巻秀和: マウス乳児期におけるトルエン曝露とBCG刺激がTh1/Th2バランスの発達に及ぼす影響, 第15回日本免疫毒性学会学術大会, 東京, 2008.9.11 同講演要旨集, 50
- ③③ Fujimaki H., Tin-Tin Win-Shwe, Yamamoto S., Kunugita N., Arashidani K. Stimulating signaling pathway leading to CREB-mediated target gene transcription related to learning and memory in hippocampus of toluene-exposed mice. Prague, Czech Republic, March 14, 2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤巻 秀和 (FUJIMAKI HIDEKAZU)
独立行政法人国立環境研究所・環境リスク
研究センター・室長
研究者番号: 00124355

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

ティンティンウィンシュエイ (Tin-Tin Win-Shwe)
独立行政法人国立環境研究所・環境リスク
研究センター・NIES フェロー
研究者番号: 00391128