

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19406

研究課題名（和文）環境化学物質による「ストレス応答系のかく乱」を検出する新規リスク評価法の開発

研究課題名（英文）Development of a novel risk assessment method to detect 'disturbance of stress response systems' by environmental chemicals

研究代表者

平野 哲史 (Tetsushi, Hirano)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・助教

研究者番号：70804590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、化学物質が引き起こす「ストレス応答系のかく乱」に着目し、動物モデルを用いたメカニズム解析により、ネオニコチノイド系農薬曝露時における行動学的異常や神経活動性の変化をkey eventとする新たな有害影響パスウェイ（AOP）の一端を解明することができた。さらに、オミクス解析によりバイオマーカー候補となる神経伝達シグナルやカルシウムシグナリングに関する遺伝子群を明らかにした。加えて、細胞モデルを用いて、タンパク質分解系の活性変化等を指標とすることで、化学物質による神経毒性に関する相乗作用を効率的に検出可能な新規リスク評価系を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の中樞神経系における化学物質の毒性評価はげっ歯類の脳組織変性や運動失調等を指標としているため、高次脳機能に及ぼす影響に対する検出感度、スループット、再現性の低さが問題点として指摘されている。そのため、「化学物質の曝露が高次脳機能に対して影響を及ぼすのか否か」を検出可能な新規リスク評価法の開発が切望されている。本研究により明らかになったAOPやリスク評価系は、今後、中樞神経系に対する化学物質のリスク評価の高度化を通じて、動物実験の削減や環境負荷の低減に貢献することで持続可能な開発目標（SDGs2, 12, 15等）の達成に寄与することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on chemical-induced "disturbance of the stress response system", and through mechanistic analysis using animal models, we were able to elucidate some aspects of a new adverse effect pathway (AOP), with behavioural abnormalities and changes in neural activity as key events during exposure to neonicotinoid pesticides. Furthermore, omics analysis revealed a set of genes related to neurotransmitter signalling and calcium signalling as candidate biomarkers. In addition, a novel risk assessment system that can efficiently detect synergistic effects of chemicals on neurotoxicity was established using a cellular model, using changes in the activity of proteolytic systems as an indicator.

研究分野：毒性学

キーワード：ストレス応答系 化学物質 AOP リスク評価

1. 研究開始当初の背景

急速な発展を続ける近代において、うつ病や不安障害等を含むストレス関連精神疾患の急増は社会問題となっている。これらの疾患は「外的ストレスに対して過剰な応答を示す」症状を特徴とし、その発症原因としては、生来の遺伝的要因に加え、化学物質等の環境要因が挙げられる。とくに一部の環境化学物質は毒性試験を経て使用されているにも拘らず、脳内の受容体に作用することで細胞内、細胞間における情報伝達をかく乱するシグナル毒性を示し、予期せぬ影響を引き起こす。

申請者はこれまでに、哺乳類のニコチン性アセチルコリン受容体に対してもアゴニスト作用を示すネオニコチノイド系農薬等に着眼し、本農薬を曝露したマウスは新規環境における「過剰なストレス応答」を示すことを明らかにした。これらの結果は、現行の神経毒性試験によっては細胞死や脳組織変性等による毒性影響を検出可能であっても、神経細胞の興奮性や高次脳機能に及ぼすシグナル毒性的影響は検出不可能であるという問題点を表している。

このような状況の中、当該分野においては、種々の化学物質による影響メカニズムを段階的に解析し、有害影響パスウェイ (AOP: Adverse Outcome Pathway) の共通性から、汎用バイオマーカーを同定することで、効率的な影響評価を行う重要性が指摘されている。今後も生み出される膨大な新規化学物質が疾患発症の潜在的リスク要因となることを防ぐためには、「ストレス応答系のかく乱」作用を検出可能な新規バイオマーカーおよびリスク評価法の確立が急務である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、環境化学物質が「ストレス応答系」にシグナル毒性的影響を及ぼすメカニズムを個体・組織・細胞レベルにおいて段階的に明らかにし、関連する有害影響パスウェイ (AOP) を解明することである。さらに、本研究で得られた AOP を活用し、「ストレス応答系のかく乱」を検出可能な新規バイオマーカーや新規リスク評価法への応用を検証する。

3. 研究の方法

(1)動物モデルを用いた環境化学物質の影響評価およびメカニズム解析

ネオニコチノイド系農薬クロチアニジン (CLO) が次世代に及ぼす影響を評価し、そのメカニズムの解明を行うため、胎子期から離乳期にかけて CLO を曝露した産子に対して、神経行動学的解析を行った。CLO に関する感受性差を週齢および性別に着目して神経行動学的解析の結果を比較した。さらに、CLO による高次脳機能かく乱のメカニズムを明らかにするため、二光子顕微鏡を用いた大脳皮質の *in vivo* イメージングを行った。

(2)培養細胞モデルを用いた環境化学物質の影響評価およびメカニズム解析

環境化学物質が引き起こす神経毒性に関する新規メカニズムを明らかにするため、マウス神経芽細胞腫 Neuro-2a 細胞にピレスロイド系農薬デルタメトリン (DM) を曝露し、wst-8 アッセイおよびフローサイトメーターを用いて細胞生存性およびアポトーシス率を測定した。ウェスタンブロットおよび免疫染色により各種オートファジーマーカー (LC3、p62)、ミトコンドリアマーカー (TOM20、UQCRC1) の発現量および細胞内局在の解析を行った。加えて、JC-10 および定量的 PCR を用いてミトコンドリアの機能および量的影響を評価し、ユビキチン化タンパク質量およびプロテアソーム活性の測定を行った。

さらに、Neuro-2a 細胞に農薬類 10 種 (ネオニコチノイド系 4 種、ピレスロイド系 4 種フェニルピラゾール系 2 種) を曝露し、上述のエンドポイントを神経毒性 AOP における Key Event とした農薬類の複合影響評価への応用を検証した。また、CompuSyn ソフトウェアにより複合影響の用量反応性を解析した。

(3)オミクス解析を用いた新規バイオマーカー候補因子の探索

(1)、(2)で得られた動物モデルおよび細胞モデルのサンプルから mRNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的遺伝発現解析を行った。発現変動した遺伝子群については、Ingenuity Pathway Analysis ソフトウェアにより、既知のパスウェイや生物学的機能、遺伝子ネットワークに関するバイオインフォマティクス解析を行った。

4. 研究成果

(1) - ネオニコチノイド系農薬クロチアニジン (CLO) が次世代に及ぼす神経行動学的影響

胎子期から離乳期にかけて無毒性量レベル (65 mg/kg/day) の CLO を曝露した母獣から得られたマウス雄産子において、3 週齢時には不安様行動の亢進、10 週齢時には自発運動量の増加等の行動学的影響がみられた。さらに、組織学的解析により海馬における神経活動性の上昇や幼若神経細胞の減少等が明らかになり【次項 Fig. 1】、CLO が次世代に及ぼす影響は週齢ごとに異なる指標において顕在化することが明らかになった。これらの成果は、*The Journal of Veterinary Medical Science* 誌に掲載された [Maeda et al., 2021]。

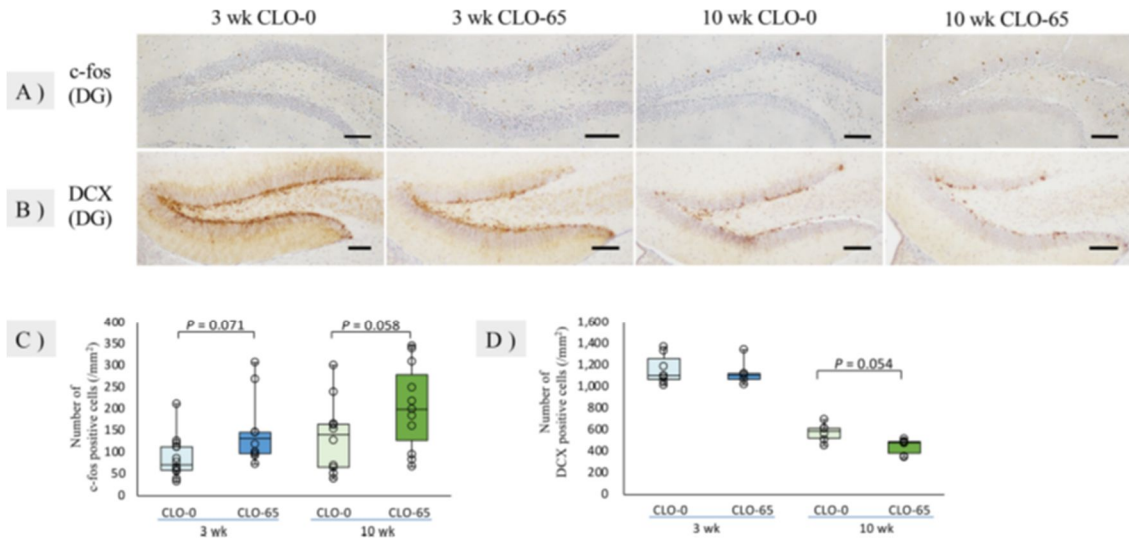


Fig. 1. 3週齢および10週齢時の海馬における神経活動マーカー (c-fos) および幼若神経マーカー (DCX) の染色像と定量結果

(1)- CLO が及ぼす神経行動学的影響に関する週齢差

高齢 (90 週齢) および若齢 (12 週齢) マウスに CLO (5, 50 mg/kg) を急性投与し、4 種の行動試験によりその影響を比較した。高齢マウスにおいては若齢マウスに影響がみられない投与容量であっても自発運動量の減少等がみられた【Fig.2】。さらに、高齢マウスでは血中および脳中の CLO および代謝物濃度が高いことが明らかとなり、CLO が及ぼす行動学的影響に加齢による感受性差が存在することを初めて明らかにした。これらの成果は、*Toxicology Letters* 誌に掲載された [Hirano et al., 2021]。

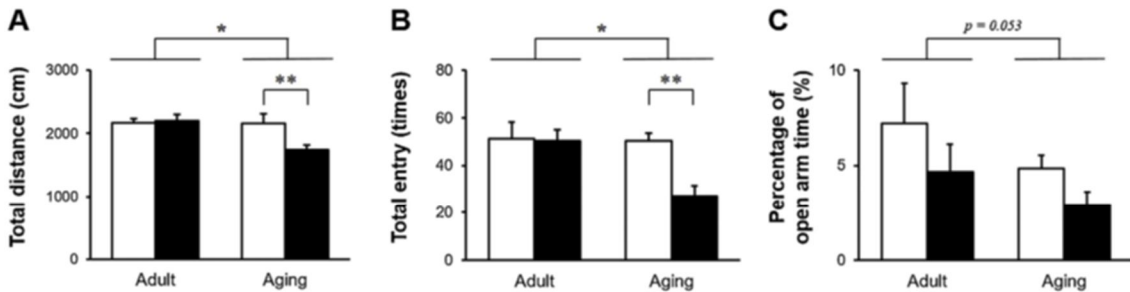


Fig. 2. 若齢(12週齢)および高齢(90週齢)マウスへのCLOの急性投与が高架式十字迷路における行動に及ぼす影響

(1)- CLO が及ぼす神経行動学的影響に関する性差

成獣の雌雄マウスに CLO (5, 50 mg/kg) を急性投与し、4 種の行動試験により情動性や空間学習記憶に及ぼす影響を比較した。その結果、雄では雌に比べて顕著な自発運動量の減少や不安様行動の亢進がみられた。さらに、短期および長期における学習記憶は雄特異的に低下した。これらの行動変化と対応するように、視床室傍核や海馬歯状回において、雄特異的な神経活動性の増加がみられた。さらに、血液および尿中の CLO および代謝物の濃度が雄においてより高いことから、CLO に対する感受性は雄において高いことを初めて明らかにした【Fig.3】。これらの成果は、*Toxicology and Applied Pharmacology* 誌に掲載された [Kubo et al., 2022]。

	Male		Female	
	CLO-5	CLO-50	CLO-5	CLO-50
OF	Total distance	—	↓	—
	Time in center zone	—	—	—
EPM	Total arm entry	—	—	—
	Time spent in open arm	↓	↓	—
	Neuroactivity in PVT	↑	↑	↑
NOR	Total exploration	—	—	—
	Exploration of novel object	↓	↓	—
BM	Latency to escape box	—	↑	—
	Traveled distance to escape box	—	↑	—
	Neuroactivity in DG	—	↑	—

Fig. 3. マウスへのCLOの急性投与が行動や神経活動性に及ぼす影響に関する雌雄差

(1)- 二光子顕微鏡を用いた CLO 曝露時の神経活動性変化の解析

マウスに 50 mg/kg の CLO を 2 週間投与し、二光子顕微鏡を用いた *in vivo* Ca²⁺ イメージングを行うことで、同一ニューロンにおける神経活動の変化を経時的に解析した。その結果、大脳皮質 S1 感覚野において、神経発火頻度の低下やカルシウム濃度の変化を定量した AUC の増加を示すことが明らかになった【Fig.4】。これらの結果から、CLO が哺乳類の神経活動に及ぼす影響を生体レベルで初めて観察することに成功し、高次脳機能への影響メカニズムの一端を明らかにした。これらの成果は、*The Journal of Veterinary Medical Science* 誌に掲載された[Nisih et al., 2022]。

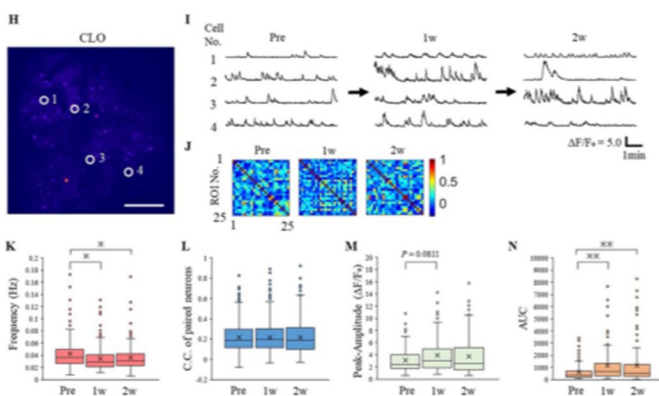


Fig. 4. マウスへのCLOの亜慢性投与が大脳皮質ニューロンの神経活動に及ぼす経時的影響

(2)- タンパク質分解系を指標としたピレスロイド系農薬デルタメトリン (DM) の神経毒性メカニズムの解析

Neuro-2a 細胞に DM (1–100 μM) を曝露すると、アポトーシスを伴う細胞生存率の低下に加え、オートファゴソームおよびオート-ファジー基質マーカである LC3-II/LC-3-I 比および p62 発現量の増加がみられた。さらに DM 曝露によりミトコンドリア膜電位の脱分極およびミトコンドリア DNA 量の減少がみられると同時に、ドット上に凝集したミトコンドリアがオートファゴソームと共存を示すことから、ミトコンドリアを取り込んだオートファゴソームが蓄積していることが明らかとなった。一方で DM によりユビキチン化タンパク質が蓄積し、各種プロテアソーム活性は低下した。またトランスクリプトーム解析の結果、DM 曝露により発現上昇する遺伝子群はオートファジーに加え、小胞体ストレス応答等に関与しており、発現低下した遺伝子群には細胞周期や DNA 合成に関連するものが多く含まれていた。以上の結果から、DM 曝露時にはプロテアソーム活性の低下に伴い、傷害されたミトコンドリアを基質とするマイトファジーの活性が上昇していることが示され、両タンパク質分解系の不均衡状態が神経毒性に関与することが初めて明らかとなった【Fig.5】。本研究の成果は、*Toxicology and Applied Pharmacology* 誌に掲載された[Hirano et al., 2021]。

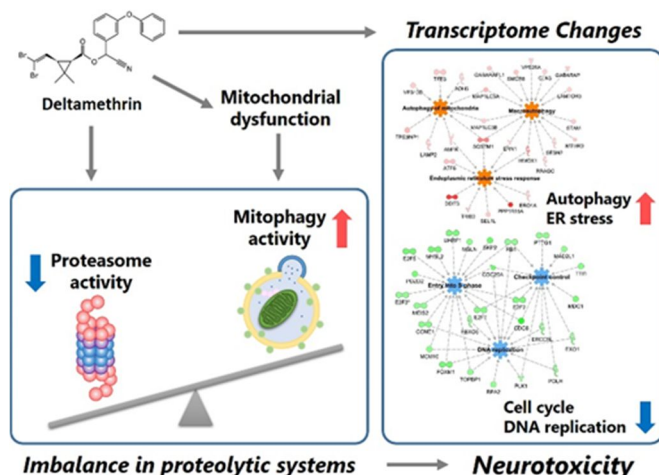


Fig. 5. タンパク質分解系の不均衡状態が関与する DM が引き起こす神経毒性に関する新規メカニズム

(2)- 神経毒性 AOP における共通 Key event を指標とした農薬類の神経毒性に関する複合影響評価

従来の化学物質の毒性評価においては、単独の化学物質が及ぼす影響を評価する試験が別個に行われているため、無数の化学物質の複合影響をいかに把握、評価するかという点は現代のリスク評価における最重要課題である。近年 OECD により提唱された AOP の概念は、化学物質の毒性発現メカニズムを分子・細胞・組織・個体レベルでの各段階においてデータベース化して整理することで効率的な毒性評価の基盤となることが期待されている。本研究では、現行の農薬類 10 種 (ネオニコチノイド系 4 種、ピレスロイド系 4 種、フェニルピラゾール系 2 種) を Neuro-2a 細胞に曝露し、ミトコンドリア膜電位 (MMP) やオートファジーおよびプロテアソーム活性を指標として機能的影響を評価した結果、ピレスロイド系農薬デルタメトリンおよびペルメトリンとフェニルピラゾール系農薬フィプロニルは、ミトコンドリアの機能低下に加えて、オートファジー分解基質マーカである p62 の蓄積等の共通した作用を示した。そこで、これらの農薬を複合曝露し、細胞生存性に及ぼす相乗・相乗的影響を CompuSyn ソフトウェアにより解析すると、単独曝露時と比べてより低濃度の複合曝露により細胞生存性が顕著に低下し、Combination Index < 1 を示す相乗効果が認められた。本研究により、神経毒性に関する AOP の共通 Key Event を指標とした新たなアプローチを用いて、これまでに複合影響が報告されていないピレスロイド系およびフェニルピラゾール系農薬の複合曝露が相乗的な神経毒性を引き起こすことを初めて明らかにした【次項 Fig.6】。本研究の成果は、現在、国際学術誌に投稿中である。

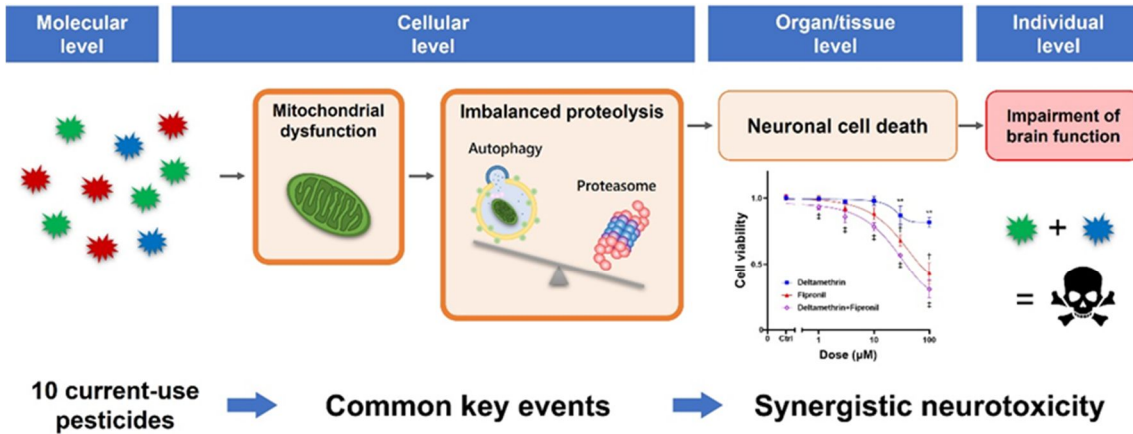


Fig. 6. 本研究の概要：想定される神経毒性のAOPにおける共通Key Eventを指標とした農薬類の複合影響の評価

(3)オミクス解析を用いた新規バイオマーカー候補因子の探索

本研究から得られた動物および培養細胞モデルを用いてマイクロアレイ解析を行い、バイオマーカー候補となる遺伝子等を探索した。その一例として、(1)で示したマウスモデルを用いた結果を右図に示す【Fig.7】。CLOの亜慢性投与により、大脳皮質において1.5倍以上発現上昇した遺伝子677種、低下した遺伝子838種を明らかにした。これらに関するバイオインフォマティクス解析の結果から、シナプス伝達機能の低下に伴い CHRNA7 (Cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 7)、ACHE (Acetylcholinesterase)、CHAT (Choline acetyltransferase) 等の遺伝子発現の低下が明らかになった。その他のモデルにおいても、神経伝達に重要なカルシウムシグナリングの機能変化に関する遺伝子発現の変動が示唆され、これらの因子がバイオマーカーの候補となる可能性が示された。

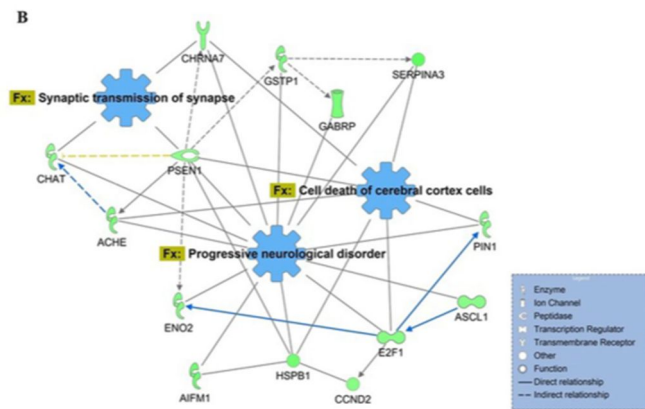


Fig. 7. CLOの亜慢性投与によりマウス大脳皮質において発現減少した遺伝子群と生物学的機能のネットワーク図

まとめと総括

本研究の成果により、化学物質が引き起こす「ストレス応答系のかく乱」に関するAOPにおいて、細胞レベルの神経伝達シグナルやカルシウムシグナリングの増加が、組織レベルの神経活動性変化に繋がるというメカニズムの一端を新たに明らかにすることができた【Fig.8】。また、CLOが及ぼす神経行動学的影響において、雌雄や週齢等の要素が感受性因子となるという予想していなかった知見を得ることができた。

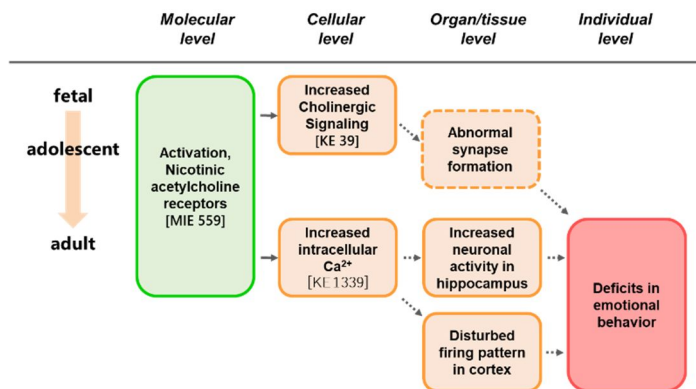


Fig. 8. 本研究から想定された化学物質が引き起こす「ストレス応答のかく乱」に関するAOP

また、培養細胞モデルを用いた実験により、細胞内のストレス応答システムとして機能するタンパク質分解系の活性変化を指標とすることで、化学物質による神経毒性に関する相乗作用を効率的に検出可能な新規リスク評価系を確立することができた。これらの研究成果は複数の国際専門誌に掲載されるとともに、関連学会においても高く評価され、優秀研究発表賞等を受賞している。

本研究から明らかになったAOPやリスク評価系は、今後、中枢神経系に対する化学物質のリスク評価の高度化を通じて、動物実験の削減や環境負荷を低減することで持続可能な開発目標(SDGs2, 12, 15等)の達成に貢献することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Suzuki Tomohiro, Hirai Anri, Khidkhan Kraisiri, Nimako Collins, Ichise Takahiro, Takeda Kazuki, Mizukawa Hazuki, Nakayama Shouta M.M., Nomiyama Kei, Hoshi Nobuhiko, Maeda Mizuki, Hirano Tetsushi, Sasaoka Kazuyoshi, Sasaki Noboru, Takiguchi Mitsuyoshi, Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 175
2. 論文標題 The effects of fipronil on emotional and cognitive behaviors in mammals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pesticide Biochemistry and Physiology	6. 最初と最後の頁 104847 ~ 104847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pestbp.2021.104847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Tetsushi, Suzuki Nihei, Ikenaka Yoshinori, Hoshi Nobuhiko, Tabuchi Yoshiaki	4. 巻 430
2. 論文標題 Neurotoxicity of a pyrethroid pesticide deltamethrin is associated with the imbalance in proteolytic systems caused by mitophagy activation and proteasome inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 115723 ~ 115723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2021.115723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NISHI Misaki, SUGIO Shouta, HIRANO Tetsushi, KATO Daisuke, WAKE Hiroaki, SHODA Asuka, MURATA Midori, IKENAKA Yoshinori, TABUCHI Yoshiaki, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 84
2. 論文標題 Elucidation of the neurological effects of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) using two-photon microscopy in vivo imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 585-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirai Anri, Sugio Shouta, Nimako Collins, Nakayama Shouta M. M., Kato Keisuke, Takahashi Keisuke, Arizono Koji, Hirano Tetsushi, Hoshi Nobuhiko, Fujioka Kazutoshi, Taira Kumiko, Ishizuka Mayumi, Wake Hiroaki, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Ca ²⁺ imaging with two-photon microscopy to detect the disruption of brain function in mice administered neonicotinoid insecticides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09038-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 MAEDA Mizuki, YOKOYAMA Toshifumi, KITAUCHI Sayaka, HIRANO Tetsushi, MANTANI Youhei, TABUCHI Yoshiaki, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Influence of acute exposure to a low dose of systemic insecticide fipronil on locomotor activity and emotional behavior in adult male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 344 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Tetsushi, Yunoki Tatsuya, Furusawa Yukihiro, Tabuchi Yoshiaki, Hayashi Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Bioinformatics analysis of the microRNA-mRNA network in sebaceous gland carcinoma of the eyelid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.11682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NIMAKO Collins, IKENAKA Yoshinori, OKAMATSU-OGURA Yuko, BARIUAN Jussiaea V., KOBAYASHI Atsushi, YAMAZAKI Ryo, TAIRA Kumiko, HOSHI Nobuhiko, HIRANO Tetsushi, NAKAYAMA Shouta M. M., ISHIZUKA Mayumi	4. 巻 83
2. 論文標題 Chronic low-dose exposure to imidacloprid potentiates high fat diet-mediated liver steatosis in C57BL/6J male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 487 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 MAEDA Mizuki, KITAUCHI Sayaka, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, NISHI Misaki, SHODA Asuka, MURATA Midori, MANTANI Youhei, TABUCHI Yoshiaki, YOKOYAMA Toshifumi, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Fetal and lactational exposure to the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 542 ~ 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 KITAUCHI Sayaka, MAEDA Mizuki, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, NISHI Misaki, SHODA Asuka, MURATA Midori, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, TABUCHI Yoshiaki, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Effects of <i>in utero</i> and lactational exposure to the level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin on the reproductive organs of female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 746 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Tetsushi, Miyata Yuka, Kubo Shizuka, Ohno Shuji, Onaru Kanoko, Maeda Mizuki, Kitauchi Sayaka, Nishi Misaki, Tabuchi Yoshiaki, Ikenaka Yoshinori, Ichise Takahiro, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Arizono Koji, Takahashi Keisuke, Kato Keisuke, Mantani Youhei, Yokoyama Toshifumi, Hoshi Nobuhiko	4. 巻 342
2. 論文標題 Aging-related changes in the sensitivity of behavioral effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2021.02.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirano Tetsushi, Minagawa Satsuki, Furusawa Yukihiro, Yunoki Tatsuya, Ikenaka Yoshinori, Yokoyama Toshifumi, Hoshi Nobuhiko, Tabuchi Yoshiaki	4. 巻 383
2. 論文標題 Growth and neurite stimulating effects of the neonicotinoid pesticide clothianidin on human neuroblastoma SH-SY5Y cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114777 ~ 114777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2019.114777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ONARU Kanoko, OHNO Shuji, KUBO Shizuka, NAKANISHI Satoki, HIRANO Tetsushi, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 360 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 TAKADA Tadashi, YONEDA Naoki, HIRANO Tetsushi, ONARU Kanoko, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, KITAGAWA Hiroshi, TABUCHI Yoshiaki, NIMAKO Collins, ISHIZUKA Mayumi, IKENAKA Yoshinori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Combined exposure to dinotefuran and chronic mild stress counteracts the change of the emotional and monoaminergic neuronal activity induced by either exposure singly despite corticosterone elevation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 350 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.19-0635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohno Shuji, Ikenaka Yoshinori, Onaru Kanoko, Kubo Shizuka, Sakata Nanami, Hirano Tetsushi, Mantani Youhei, Yokoyama Toshifumi, Takahashi Keisuke, Kato Keisuke, Arizono Koji, Ichise Takahiro, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Hoshi Nobuhiko	4. 巻 322
2. 論文標題 Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 32 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 平井杏梨, 杉尾翔太, Collins Nimako, 中山翔太, 加藤恵介, 高橋圭介, 有園幸司, 平野哲史, 星 信彦, 石塚真由美, 和氣弘明, 池中良徳
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストによるマウスの脳機能攪乱~二光子顕微鏡を用いた検出法の開発~
3. 学会等名 第29回環境化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野哲史, 鈴木二平, 池中良徳, 星 信彦, 田淵圭章
2. 発表標題 タンパク質分解系を指標としたピレスロイド系農薬デルタメトリンによる神経毒性メカニズムの解析
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井杏梨, 杉尾翔太, Collins Nimako, 中山翔太, 加藤恵介, 高橋圭介, 有園幸司, 平野哲史, 星 信彦, 藤岡一俊, 平久美子, 石塚真由美, 和氣弘明, 池中良徳
2. 発表標題 二光子顕微鏡を用いたニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストによる脳機能障害の検出
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正田明日香, 村田 碧, 西 美咲, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 池中良徳, 星 信彦
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンのマウス母乳中移行量に関する定量的評価
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 碧, 西 美咲, 正田明日香, 池中良徳, 佐伯圭一, 松尾栄子, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンが次世代マウスの免疫系および腸内細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正田明日香, 村田 碧, 西 美咲, 万谷洋平, 横山俊史, 池中良徳, 平野哲史, 星 信彦
2. 発表標題 神経回路形成期におけるステージ別ネオニコチノイド系農薬曝露と発達神経毒性評価
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 碧, 西 美咲, 正田明日香, 佐伯圭一, 松尾栄子, 万谷洋平, 横山俊史, 平野哲史, 池中良徳, 星 信彦
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンの胎子・授乳期曝露が次世代マウスの免疫系および腸内細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirano T, Ikenaka Y, Hoshi N, Tabuchi Y
2. 発表標題 Imbalance in proteolytic systems caused by mitophagy activation and proteasome inhibition underlies neurotoxicity of pyrethroid pesticide deltamethrin
3. 学会等名 フォーラム2021：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野哲史, 池中良徳, 星 信彦, 田淵圭章
2. 発表標題 ンパク質分解系の不均衡状態を介したピレスロイド系農薬による神経毒性の発現機序
3. 学会等名 環境ホルモン学会第23回研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正田明日香, 村田 碧, 西 美咲, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 池中良徳, 星 信彦
2. 発表標題 低用量クロチアニジンの神経回路形成期におけるステージ別曝露と発達神経毒性評価
3. 学会等名 環境ホルモン学会第23回研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 碧, 西 美咲, 正田明日香, 池中良徳, 佐伯圭一, 松尾栄子, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンの胎子・授乳期曝露による次世代マウスの免疫系および腸内細菌叢の変化
3. 学会等名 環境ホルモン学会第23回研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirano T, Hoshi N, Ikenaka Y, Tabuchi Y
2. 発表標題 Neurotoxic mechanisms of a pyrethroid pesticide deltamethrin induced by imbalance of proteolytic system
3. 学会等名 5th International Chemical Hazard Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北内佐也可, 前田瑞稀, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 無毒性量ネオニコチノイド系農薬が次世代のマウス雌性生殖機能に及ぼす影響.
3. 学会等名 第60回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田瑞稀, 北内佐也加, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 無毒性量の浸透性農薬のマウス胎子・授乳期曝露による神経行動学的影響.
3. 学会等名 第60回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北内佐也可, 前田瑞稀, 西美咲, 正田明日香, 村田碧, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 極微量ネオニコチノイド系農薬がマウスの継世代雌性生殖器に及ぼす影響.
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsushi Hirano, Nobuhiko Hoshi, Yoshinori Ikenaka, Yoshiaki Tabuchi
2. 発表標題 Neurobehavioral and neurofunctional effects of a neonicotinoid pesticide clothianidin on mammalian nervous system
3. 学会等名 4th International Chemical Hazard Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuki MAEDA, Sayaka KITA UCHI, Tetsushi HIRANO, Yoshinori IKENAKA, Misaki NISHI, Asuka SHODA, Midori MURATA, Youhei MANTANI, Yoshiaki TABUCHI, Toshifumi YOKOYAMA, Nobuhiko HOSHI
2. 発表標題 Fetal and lactational exposure to the no observed adverse effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid pesticide clothianidin inhibits neurogenesis and induces different behavioral abnormalities at the developmental stages in the next generation of male mice
3. 学会等名 4th International Chemical Hazard Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sayak a KITAUCHI, Mizuki MAEDA, Tetsushi HIRANO, Yoshinori IKENAKA, Misaki NISHI, Asuka SHODA, Midori MURATA, Youhei MANTANI, Toshifumi YOKOYAMA, Yoshiaki TABUCHI, Nobuhiko HOSHI
2. 発表標題 Transgenerational inheritance effects and the adverse outcome pathway (AOP) of the exposure to the no observed adverse effect level (NOAEL) dose of the neonicotinoid clothianidin in the reproductive organs of female mice
3. 学会等名 4th International Chemical Hazard Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirano T, Minagawa S, Furusawa Y, Yunoki T, Yokoyama T, Hoshi N, Tabuchi Y.
2. 発表標題 In vivo and in vitro effects of neonicotinoid pesticide, clothianidin on mammal nervous function
3. 学会等名 IUTOX 15th International Congress of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野哲史, 皆川沙月, 古澤之裕, 柚木達也, 池中良徳, 横山俊史, 星 信彦, 田淵圭章.
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬がヒト神経芽細胞腫に及ぼすシグナル毒性的影響に関するメカニズム解析
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池中良徳, 一瀬貴大, Collins NIMAKO, 中山翔太, 平野哲史, 市川 剛, 加藤恵介, 高橋圭介, 長谷川 浩, 平 久美子, 有園幸司, 星信彦, 藤岡一俊, 石塚真由美.
2. 発表標題 ネオニコチノイド系殺虫剤の曝露実態の解明と毒性評価
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野哲史, 大成果乃子, 大野周嗣, 久保静花, 杉田晁佑, 宮田結佳, 前田瑞稀, 北内佐也可, 西 美咲, 横山俊史, 田淵 圭章, 星 信彦.
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンが哺乳類に及ぼす神経行動学的影響とそのメカニズム
3. 学会等名 第2回極みプロジェクトシンポジウム・第6回イメージング数理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田瑞稀, 大成果乃子, 大野周嗣, 久保静花, 杉田晁佑, 宮田結佳, 北内佐也加, 西 美咲, 高田 匡, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 池中良徳, 星 信彦.
2. 発表標題 GABA攪乱物質フィプロニルがマウスの情動行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第162回日本獣医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大成果乃子, 大野周嗣, 久保静花, 中西怜稀, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 クロチアニジンの亜急性摂取はラット腸内細菌叢を変化させる
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保静花, 宮田結佳, 大成果乃子, 大野周嗣, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 低用量クロチアニジンによるマウスの物体認識・空間学習記憶障害とその性差
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野周嗣, 大成果乃子, 久保静花, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 石塚真由美, 池中良徳, 星 信彦
2. 発表標題 クロチアニジンおよびその代謝産物の母子間移行における組織分布・蓄積性の定量的解明
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田結佳, 久保静花, 大野周嗣, 大成果乃子, 前田瑞稀, 中西怜稀, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 石塚真由美, 池中良徳, 星 信彦.
2. 発表標題 低用量クロチアニジンによる情動変容への加齢の影響評価
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田瑞稀, 北内佐也可, 宮田結佳, 久保静花, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 低用量クロチアニジンの胎子・授乳期曝露による神経行動学的影響
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北内佐也可, 前田瑞稀, 久保静花, 大成果乃子, 宮田結佳, 平野哲史, 万谷洋平, 横山俊史, 星 信彦.
2. 発表標題 ネオニコチノイド系農薬クロチアニジンが次世代雌性生殖器に及ぼす影響
3. 学会等名 第22回環境ホルモン学会研究発表会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap-平野哲史 https://researchmap.jp/thirano0128/published_papers/36763931 富山大学 生命科学先端研究支援ユニット ゲノム機能解析研究室 http://www.lsrc.u-toyama.ac.jp/mgrc/html/laboratory.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------