

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390033

研究課題名(和文) 微量ナノ粒子曝露が次世代の脳神経系及び生殖系に及ぼす影響の分子機構の解明

研究課題名(英文) The mechanism underlying the developmental toxicity of nanoparticle on the central nervous system and reproductive system of offspring

研究代表者

武田 健 (TAKEDA, KEN)

東京理科大学・総合研究機構・教授

研究者番号：80054013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：母獣の気道から投与した粒子が、次世代の脳血管周囲マクロファージの細胞内形態を変化させ、隣接するアストロサイトにおけるGFAならびにAQP4タンパク質を用量依存的に発現亢進することが明らかになった。また、銀ナノ粒子の妊娠期投与(飲水経口投与)による次世代雄性生殖系への影響は、調製した銀ナノ粒子を投与直前に凝集させても消失せず、二次粒子径に依存しない可能性が示唆された。ナノ粒子の妊娠期曝露が次世代の脳神経系、免疫系、雄性生殖系の発達に及ぼす影響メカニズムが明らかになったことにより、この影響を制御可能にする技術開発・研究が進むと期待される。

研究成果の概要(英文)：Exposure of pregnant mice to low-doses of carbon black and titanium dioxide nanoparticles (NPs) denatured PVM granules, decreased the number of normal PVMs, increased GFAP expression level in the astrocytic end-foot attached to PVMs with denatured granules. The expression levels of GFAP and Aqp4 were dose-dependently increased by CB-NP. Prenatal exposure to low-dose of silver NPs (oral exposure from drinking water) also affected the number of Sertoli cells and spermatocytes as well as its postnatal exposure, even though the NPs were agglomerated in the suspension for oral exposure. The testis and epididymis weights and the number of spermatogenic cells seminiferous tubule were also affected. The present study revealed the mechanisms underlying the developmental toxicity of NPs on the central nervous system, immune system, and male reproductive system of offspring.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ナノ粒子 妊娠期曝露 発達毒性 カーボンブラック 二酸化チタン 脳神経系 雄性生殖系

1. 研究開始当初の背景

我々は本研究開始以前に、意図的・非意図的に産生される超微粒子(ナノ粒子)が母マウスから胎仔脳や精巣に移行し、出生後も仔の脳や精巣の発達に影響を及ぼすことを明らかにしていた。これは、母マウスへの曝露経路として経肺、経口、経皮を問わず認められていた。ナノ粒子は極めて微量で影響を及ぼす。ナノ粒子がどのような経路をたどり仔の脳や精巣に移行するのか、なぜ極微量で長期間にわたり仔に影響を及ぼすのかについて不明であった。本研究では、脳神経系及び生殖系に焦点を当て、それらの分子的な機構を経時的及び組織(超微細)学的観点を加えながら明らかにすべく研究を推進した。得られる成果は、現代急増しつつある脳疾患や生殖系の異常、また、将来起こりうる疾病の予防に繋がる重要な基礎研究になると考えられた。

2. 研究の目的

自閉症をはじめ、学習障害(LD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)など軽度の発達障害と診断される学童の増加は著しく、大きな社会問題となっている(環境省エコチル調査研究 2022-2027年)がその原因は不明である。脳や行動の発達は遺伝情報と胎児期を含む広い意味の環境要因の相互作用で決まるとされている(黒田洋一郎、医学のあゆみ、2006)。薬や環境由来の化学物質が脳の発達障害を起こす例が示されているが、いずれも現代の疾患増加の原因を説明できる根拠になっていない。我々はディーゼル排ガス(DE)の生体影響について、マウスを用いて胎仔期曝露の影響を検討した(CREST: 2001~2005)(基盤B 2003~2005)。その過程で、排ガス中の超微粒子が母体を介して血液閉門が未発達の子の脳に移行し、生後も脳血管周囲顆粒細胞の細胞内顆粒に蓄積し、核の断片化を引き起こすこと、血管内皮やアストロサイトなど周辺の細胞に影響を及ぼすこと、小脳プルキンエ細胞死を引き起こすことなどを世界に先駆けて明らかにした(Sugamataら JHS, 2006)。さらに脳内モノアミン濃度の変動や自発運動量の変動を観察している(Yokotaら Neurosci.Let.2010, Suzukiら Part. Fib. Toxicol. 2010)、協調運動性の低下、記憶学習能力の低下などが認められたことから、最近急激に増加している脳の発達障害が原因と見られている脳神経疾患との関連について注目するに至った。さらに、我々は化粧品基材の酸化チタンなどのナノ材料が妊娠期の母から仔に移行し、出生後の子の脳や精巣に蓄積し、病理所見上の異変や様々な機能変化(発達障害)をもたらしことを明らかにした(Takedaら J. Heath Sci. 2009 (Best Paper Award 受賞)、Shimizuら Part. Fib. Toxicol. 2009 (Highly Accepted Paper)の称号、Annual Research Award Nominated)。

本研究は、ナノ粒子の曝露時期を最も感受性の高いと考えられた妊娠期(脆弱期)に行

い、次世代への影響を検証した。この時期は胎仔の血液脳閉門、毒物代謝酵素、排出系も未発達である。したがって、一度取り込まれた超微小粒子の動態と周囲への影響の解析が重要になる。また、本プロジェクトでは特にナノ粒子の影響を最も受けやすい末梢血管内皮や血管周囲を標的に詳細に解析した。

得られる結果は、自閉症、学習障害、注意欠陥多動性障害など脳の発達障害と考えられている脳神経疾患について、発症要因となり得る環境要因に焦点を当てて基礎研究を進めることにより、ナノ粒子による生体影響を軽減する、あるいは健康被害を未然に防ぐための提案につながると期待された。

3. 研究の方法

(1) ナノ粒子の調製と分析

妊娠マウス(ICR系、C57BL/6系)にナノ材料を投与した。材料は、生産量が多く汎用されているもののうち、カーボンブラックおよび二酸化チタンを用いた。とくに二酸化チタンは、アルミナコーティングにより表面性状の異なるものの影響を比較検討した。二酸化チタンナノ粒子は懸濁液を皮下、炭素(カーボンブラック)ナノ粒子は懸濁液を気道(点鼻)に投与した。なお、懸濁液中でのナノ粒子の存在状態は透過及び走査型電子顕微鏡、ならびに動的光散乱法(DLS)により解析した。その結果、とくに低濃度(低用量投与)のナノ粒子懸濁液については、材料が二次粒子径も100nm未満というスケールに収まっていることを確認した。投与したナノ粒子の動態については、とくに胎仔への移行を透過型電子顕微鏡ならびに走査型電子顕微鏡・エネルギー分散型X線スペクトロメータ装置(FE-SEM/EDS)により解析した。

(2) 影響評価

次世代雄性生殖器への影響は、母体に投与したナノ粒子の移行・蓄積ならびに精子・精巣の超微小形態の観察により評価した。次世代免疫系への影響は、フローサイトメトリーを用いたリンパ球組成の解析と遺伝子発現解析(機能的トランスクリプトミクスならびに定量的RT-PCR)により評価した。併せて、産仔の免疫系組織及び血液中miRNAの網羅的解析を行った。さらに、二酸化チタンナノ粒子の次世代影響標的として有力な脳において、影響発現メカニズムをエピジェネティクスの観点から明らかにするために、脳組織におけるDNAメチル化プロファイルを網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1) 次世代雄性生殖系への影響

妊娠マウス1匹あたり0.5 μ g(ヒト換算で約0.5~1mg/人)という低用量(高分散性)で、二酸化チタンの仔への移行と影響が生じることを明らかにした。また、二酸化チタンへのコーティング(アルミナ)の有無によって影響の程度に差異が生じることも示

した。二酸化チタンの次世代個体への移行は、電子顕微鏡だけでなくX線スペクトルによる元素同定により厳密に検出することができた。次世代の雄性生殖系に移行・蓄積する二酸化チタンナノ粒子は、いずれも二次粒子径（凝集体としての直径）が200 nm以下であることが明らかになった（Kubo-Irie et al. *J Nanopart Res* 2014）。

さらに、二酸化チタンを妊娠マウスに投与した際に生じる胎仔及び出生仔血液中の小分子RNA（マイクロRNA）の変動プロファイルを解析した。その結果、次世代免疫系及び雄性生殖系への影響と相関すると考えられる変化が捉えられた。

銀ナノ粒子の妊娠期飲水投与が次世代雄性生殖系に及ぼす影響を検証した。まず、懸濁液中の銀ナノ粒子を低濃度の塩により凝集させ、二次粒子径を大きくした（>200 nm）場合でも、次世代雄性生殖系に及ぶ影響は消失しなかった。また、投与時期による影響発現を差異を検証する目的で、一部のマウスに対し出生後にも銀ナノ粒子を投与し、銀ナノ粒子の毒性発現に重要な曝露時期の検証を進めている。

銀ナノ粒子を思春期のみ投与した群に比べ胎児期のみ投与した群（Ag-Pre 群）では精巣上体重量が、胎児期および思春期に投与した群（AgH 群）では精巣重量並びに精巣上体重量が有意に低下した。また、精細管の各構成細胞の細胞数を測定した結果、AgH 群のセルトリ細胞と精母細胞、Ag-Post 群のセルトリ細胞の細胞数が対照群と比較して有意に減少していた。

(2) 次世代中枢神経系・免疫系への影響

ナノ材料の妊娠期曝露による次世代免疫系への影響を、胸腺及び二次リンパ組織の変化に焦点を当てて進めた。とくに、炭素系ナノ材料の妊娠前期投与（経気道）が次世代新生児期の胸腺のリンパ球分化・選択に影響を及ぼし、二次リンパ組織のT細胞比率を低下させるというデータを得た。また、二次リンパ組織のうち脾臓についてはトランスクリプトミクス解析を行い、T細胞比率の低下と一致した遺伝子発現低下を見出した。とくにカーボンブラックナノ粒子の妊娠前期の投与による新生児マウスの脾臓中CD3陽性（T）リンパ球の減少に伴う、Tリンパ球の分化・成熟の場である胸腺における転写因子GF1ならびにNFI1に関わる遺伝子群の発現低下が認められた。これは、ナノ粒子の妊娠期曝露により生じる次世代影響を「短期間で未知の毒性も含めて」評価するための網羅的RNA発現プロファイルデータ解析手法を開発したことにより得られた成果である。（**日本薬学会 環境・衛生部会 部会賞・金原賞受賞、梅澤雅和、2013年9月**）

一方で、同用量カーボンブラックナノ粒子の妊娠後期投与は、次世代免疫系（脾臓）に対しT細胞等の細胞数を著しく増加させた（El-Sayed & Umezawa et al. *Toxicology* 2015）。妊娠期間中の曝露時期の違いによる、次世代免疫系への影響の差異が明らかになった。なお、次世代免疫系（脾臓リンパ球 phenotype）に対する影響発現は、一般急性

毒性（気管支肺胞洗浄 BALF 中細胞数増加）の生じるレベルであっても低用量では消失することが明らかになった。

また、二酸化チタンによる次世代中枢神経系への影響について、ナノ粒子の標的となる発達期中枢神経系の脳領域を遺伝子発現パターンから明らかにする手法を開発した（Umezawa et al. *J Toxicol Sci* 37: 1247-1252, 2012）。本法は、免疫系を司る細胞種のうちナノ材料の標的となるものを探索する上でも活用できると期待される。

この次世代中枢神経系に生じる影響について、ナノ材料のハザード分類・リスク評価に資する鋭敏かつ定量的なマーカーが得られた。ナノ粒子（カーボンブラック、二酸化チタン）を妊娠期に経気道投与すると、次世代個体の脳血管周囲の細胞（血管周囲マクロファージ PVM ならびにアストロサイト）が鋭敏に反応することが明らかになった（Onoda & Umezawa et al. *PLoS One* 2014）。その作用の程度は、二次粒子径を同程度にしたナノ材料で比較した場合、カーボンブラックの方が二酸化チタンナノ粒子に比して大きかった（**国際会議 Nanotoxicology 2014, Best Poster Award**）。

また、この影響は大脳皮質前頭野のGFAPタンパク質発現解析（ウェスタン・ブロット法）により定量的に分析することが可能になり、ナノ材料の妊娠期経気道投与が次世代中枢神経系に及ぼす影響についての用量依存性も確認することができた。ナノ材料の曝露によるヒト健康影響に関して、とくに次世代影響・発達毒性の考慮は、免疫系以上に中枢神経系に及ぶ影響について考慮する必要があるようである。また、二酸化チタンによる次世代中枢神経系への影響について、その機序をDNAメチル化プロファイルの変動から明らかにすることを目指した。次世代新生児の脳におけるDNAメチル化レベルは、二酸化チタンナノ粒子の妊娠期投与（経気道）によりゲノム全体にわたって低下する傾向が認められた。それに伴い発現変動したmRNA群の機能的特徴を検証した結果、Gタンパク質共役系などのシグナル伝達系や免疫系に關与するものが抽出され、これらの機能への影響が示唆された。

なお、二酸化チタンナノ粒子の妊娠期曝露は、次世代（産仔）の脳の前頭皮質ならびに線条体におけるドーパミン及びその代謝物を増加させたが（**2013年ファイザー賞受賞**）、酸化亜鉛の妊娠期曝露はドーパミン代謝物を増加させた一方で、ドーパミン自体の量は増加させなかった。また、ナノ材料の妊娠期経気道投与により次世代中枢神経系に及ぶ影響を、遺伝子発現を制御するDNAメチル化プロファイルから検証した。その結果、*Pcdh9*などの複数の遺伝子を標的として、プロモーター領域のDNA脱メチル化に伴う遺伝子発現亢進が認められた。

以上、本研究では微量ナノ粒子の経気道もしくは経口投与による次世代影響（発達毒性）について、感受性高かつ定量性のある

影響評価指標を明らかにした。ナノ粒子の妊娠期曝露が次世代の脳神経系、免疫系、雄性生殖系の発達に及ぼす影響メカニズムについて、本研究で示唆したメカニズムならびに影響評価指標が、この影響を制御可能にする技術開発・研究につながると期待する。

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 21 件)

1. Tachibana K., Takayanagi K, Akimoto A, Ueda K, Shinkai Y, Umezawa M., Takeda K. (2015) Prenatal diesel exhaust exposure disrupts the DNA methylation profile in the brain of mouse offspring. *J.Toxicol.Sci.* 40(1)1 – 11. (査読有) doi: 10.2131/jts.40.1
2. El-Sayed YS, Shimizu R, Onoda A, Takeda K., Umezawa M. (2015) Carbon black nanoparticle exposure during middle and late fetal development induces immune activation in male offspring mice. *Toxicology.* 327:53 – 61. (査読有) doi: 10.1016/j.tox.2014.11.005
3. 梅澤雅和、武田健、(2014)トキシコロジーからナノ規制ガバナンスへの提言 予防原則の最適化、日本リスク研究学会年次大会講演論文集、27巻A-2-5頁 (査読有) <http://www.sra-japan.jp/SRAJ2014HP/indexjp.htm>
4. Shimizu R, Umezawa M., Okamoto S, Onoda A, Uchiyama M, Tachibana K., Watanabe S, Ogawa S, Abe R, Takeda K. (2014) Effect of maternal exposure to carbon black nanoparticle during early gestation on the splenic phenotype of neonatal mouse. *J.Toxicol.Sci.* 39(4) 571-578. (査読有) doi: 10.2131/jts.39.571
5. Kojima S, Negishi Y, Tsukimoto M, Takenouchi T, Kitani H, Takeda K. (2014) Purinergic signaling via P2X7 receptor mediates IL-1 β production in Kupffer cells exposed to silica nanoparticle. *Toxicology.* 321,13-20. (査読有) doi: 10.1016/j.tox.2014.03.008
6. Nagakura C, Negishi Y, Tsukimoto M, Itou S, Kondo T, Takeda K., Kojima S. (2014) Involvement of P2Y11 receptor in silica nanoparticles 30-induced IL-6 production by human keratinocytes. *Toxicology.* 322, 61-68. (査読有) doi: 10.1016/j.tox.2014.03.010
7. Onoda A, Umezawa M., Takeda K., Ihara T, Sugamata M. (2014) Effects of maternal exposure to ultrafine carbon black on brain perivascular macrophages and surrounding astrocytes in offspring mice. *PLoS One*, 9(4): e94336 (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0094336
8. Kubo-Irie, M., Uchida, H., Mastuzawa, S., Yoshida, Y., Shinkai, Y., Suzuki, K., Yokota, S., Oshio, S., Takeda K. (2014) Dose-dependent biodistribution of prenatal exposure to rutile-type titanium dioxide nanoparticles on mouse testis. *J. Nanoparticle Res.* 16 : 2284.(査読有) doi: 10.1007/ s11051-014-2284-7
9. Umezawa M., Sekita K, Suzuki K, Kubo-Irie M, Niki R, Ihara T, Sugamata M., Takeda K. (2013) Effect of aerosol particles generated by ultrasonic humidifiers on the lung in mouse. *Part Fibre Toxicol* 10: 64. (査読有) doi: 10.1186/1743-8977-10-64
10. Kumamoto.T, Tsukue.N, Takano.H, Takeda K., Oshio.S.,(2013)Fetal exposure to diesel exhaust affects X-chromosome inactivation factor expression in mice. *Journal of Toxicological Sciences.*38(2):245-54. (査読有) doi: 10.2131/jts.38.245
11. Yokota.S, Hori.H, Umezawa M., Kubota.N, Niki.R, Yanagita.S, Takeda K., (2013) Gene expression changes in the olfactory bulb of mice induced by exposure to diesel.exhaust are dependent on animal rearing environment. *PLOS ONE.*8(8):e70145. (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0070145
12. Okada .Y, Tachibana. K., Yanagita. S, Takeda. K. (2013) Prenatal exposure to zinc oxide particles alters monoaminergic neurotransmitter levels in the brain of mouse offspring. *Journal of Toxicological Sciences,* 38(3):363-370. (査読有) doi: 10.2131/jts.38.363
13. Yokota S, Moriya N, Iwata M, Umezawa M., Oshio S, Takeda K. (2013) Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice. *Journal of Toxicological Sciences,* 38(1): 13-23. (査読有) doi: 10.2131/jts.38.13
14. Umezawa M., Tainaka H, Kawashima N, Shimizu M, Takeda K. (2012) Effect of fetal exposure to titanium dioxide nanoparticle on brain development – Brain region information. *Journal of Toxicological Sciences,* 37(6): 1247-1252. (査読有) doi: 10.2131/jts.37.1247
15. 梅澤雅和、難波美帆、武田 健 (2012) ナノ粒子の次世代健康影響 - リスクコミュニケーション課題の事例として、日本科学教育学会年會論文集 36: 221-222. (査読有) <http://ci.nii.ac.jp/naid/110009904160>
16. 武田 健 (2012) 母子伝達されるナノ粒子：次世代健康影響を考える(科学2012年10月号) 岩波書店、1093-1098. (査読無,招待原稿) <http://www.iwanami.co.jp/kagaku/KaMo201210.html>

[学会発表](計 45 件)

1. 福田紗希、田畑真佐子、萩原伸、吉川洋一郎、二木力夫、武田健、梅澤雅和、銀ナノ粒子経口曝露による高脂肪食摂取マウス肝臓への影響、日本薬学会第135年会、神戸学院大学(兵庫県)、2015年3月26日～3月28日
2. 梅澤雅和、El-Sayed Yasser S、小野田淳人、清水隆平、武田健、妊娠中期及び後期におけるカーボンブラックナノ粒子の経気道曝露が次世代免疫系に及ぼす影響、日本薬学会第135年会、神戸学院大学(兵庫県)、2015年3月26日～3月28日
3. Sugamata M., Ihara T, Umezawa M., Takeda K. Maternal exposure to diesel exhaust nanoparticles enhances the risk of Alzheimer's disease by promote beta-amyloid fibrillation in offspring. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Acropolis.(Nice, France) 2015年3月18日～3月22日
4. 吉川洋一郎、入江美代子、萩原伸、福田紗希、武田健、梅澤雅和、胎児期及び思春期の銀ナ

- ノ粒子投与によるマウス雄性生殖器への影響、第17回環境ホルモン学会研究発表会、東京大学山上会館(東京都)、2014年12月9日～12月10日
5. 梅澤雅和、武田健、トキシコロジーからナノ規制ガバナンスへの提言 予防原則の最適化、第27回日本リスク研究学会年次大会、企画セッションA-2「規制ガバナンスの核心—根拠に基づく意思決定プロセスの事例と潮流」、京都大学吉田キャンパス(京都府)、2014年11月28日～11月29日
 6. Umezawa M, Onoda A, Shimizu R, Okamoto S, Yoshida A, Takeda K. Effect of maternal exposure to carbon black nanoparticle on the thymus and spleen of neonatal mouse. PPTOXIV – the 4th International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Endocrine Society. Boston Marriott Long Whart Hotel.(Boston,USA) 2014年10月28日～10月31日
 7. Kawazoe S, Tachibana K, Takeda K, Umezawa M. Effects of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on DNA methylation and gene expression profile in the brain of mouse. PPTOXIV – the 4th International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Endocrine Society. Boston Marriott Long Whart Hotel.(Boston,USA) 2014年10月28日～10月31日
 8. 小番美鈴、立花研、川副翔太郎、上田剛司、新海雄介、梅澤雅和、武田健、二酸化チタンノ粒子の胎仔期曝露により神経幹細胞に生じる遺伝子発現変動、フォーラム2014 衛生薬学・環境トキシコロジー、つくば国際会議場(茨城県)、2014年9月19日～9月20日
 9. 中村仁幸、堀寛、田畑真佐子、久保田夏子、武田健、梅澤雅和、カーボンブラックナノ粒子曝露がN-3系多価不飽和脂肪酸欠乏食を摂取したマウスに及ぼす影響、フォーラム2014 衛生薬学・環境トキシコロジー、つくば国際会議場(茨城県)、2014年9月19日～9月20日
 10. 吉田英美果、小野田淳人、吉川洋一郎、武田健、梅澤雅和、妊娠期カーボンブラックナノ粒子曝露による母体の肺と出生仔脾臓への影響、第21回日本免疫毒性学会学術年会、徳島文理大学(徳島県)、2014年9月11日～9月12日
 11. 梅澤雅和、武田健、井原智美、菅又昌雄、ディーゼル排ガス微粒子及びナノ材料の次世代健康影響、日本学術会議トキシコロジー分科会シンポジウム「PM2.5とナノ粒子 —微小粒子の健康影響とその対策を考える—」、日本学術会議講堂(東京都)、2014年9月6日
 12. 中村仁幸、堀寛、二木力夫、武田健、梅澤雅和、n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏食を摂取したマウスに対するナノ粒子曝露の影響、第41回日本毒性学会学術年会、神戸コンベンションセンター(兵庫県)、2014年7月2日～7月4日
 13. 梅澤雅和、菅又昌雄、武田健、微小粒子の次世代影響とヒト健康影響評価への課題、第41回日本毒性学会学術年会、神戸コンベンションセンター(兵庫県)、2014年7月2日～7月4日
 14. 小野田淳人、梅澤雅和、井原智美、菅又昌雄、武田健、ナノ粒子の胎仔期曝露が出生仔の脳血管周辺細胞へ及ぼす影響、第41回日本毒性学会学術年会、神戸コンベンションセンター(兵庫県)、2014年7月2日～7月4日
 15. El-Said YS, Umezawa M, Shimizu R, Onoda A, Takeda K. Carbon black nanoparticle exposure during middle and late fetal development induces immune activation in male offspring mice. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. CONGRESS CENTER(Antalya, Republic of Turkey). Apr 23-26.2014
 16. Umezawa M, Ishinabe T, Okamoto S, Shimizu R, Onoda A, Takeda K. Effects of prenatal exposure to carbon black and titanium dioxide nanoparticle on thymic and splenic phenotypes of neonatal mouse. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. CONGRESS CENTER(Antalya, Republic of Turkey). Apr 23-26.2014
 17. Onoda A, Umezawa M, Ihara T, Sugamata M, Takeda K. Effects of maternal exposure to carbon black and titanium dioxide nanoparticle on perivascular macrophages and surrounding astrocytes in the brain of offspring mouse. The 7th International Conference on Nanotoxicology, Nanotoxicology 2014. CONGRESS CENTER(Antalya, Republic of Turkey). Apr 23-26.2014
 18. 小野田淳人、梅澤雅和、武田健、井原智美、菅又昌雄、炭素ナノ粒子の胎仔期曝露が脳血管周囲マクロファージ及びアストロサイトに及ぼす影響、日本薬学会第134年会、ホテル日航熊本(熊本県)、2014年3月27日～30日
 19. 梅澤雅和、岡本沙紀、小野田淳人、清水隆平、小川修平、渡辺志帆、安部良、武田健、カーボンブラックナノ粒子が次世代免疫系に及ぼす影響の投与時期による違い、日本薬学会第134年会、ホテル日航熊本(熊本県)、2014年3月27日～30日
 20. Umezawa M, Shimizu M, Tainaka H, Takeda K. Maternal exposure to titanium dioxide nanoparticle affects gene expression in the brain development 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH). Nagoya Congress center (Nagoya, Japan), October29-31,2013
 21. Okamoto S, Umezawa M, Shimizu R, Onoda A, Uchiyama M, Watanabe S, Ogawa S, Abe R, Takeda K. Effect of treatment of pregnant mice with carbon black nanoparticle on the neonatal immune system. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH). Nagoya Congress center (Nagoya, Japan), October29-31,2013
 22. Onoda A, Umezawa M, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. Maternal exposure to carbon black nanoparticle affects perivascular cells in the brain of offspring. 6th International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health (NanOEH). Nagoya Congress center (Nagoya, Japan), October29-31,2013
 23. Tachibana K, Kojima T, Kuroiwa N, Yuasa T, Umezawa M, Takeda K. Effect of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on miRNA expression in mouse embryo 6th International Symposium on Nanotechnology,

- Occupational and Environmental Health (NanOEH), Session "Health effects and toxicity - in vivo". Nagoya Congress center (Nagoya, Japan), October29-31,2013
24. Sugamata M, Ihara T, Sugamata M, Ying Ji Li, Yamamoto M, Takeda K. Nrf2 Lowers Risk for Neurodegenerative Diseases Caused by Oxidative Stresses Induced by Diesel Exhaust. American Neurological Association. Hilton New Orleans Riverside (NewOrleans, USA) October 13-15, 2013
 25. 梅澤雅和、網羅的遺伝子発現データの機能的解析によるカーボンブラックナノ粒子の次世代免疫系への影響評価、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、九州大学医学部百年講堂(福岡県)、2013年9月13日～14日
 26. 曾我勇介、新海雄介、荒船亮、入江美代子、武田健、妊娠マウスへの銀ナノ粒子経口投与が産仔精子形態に及ぼす影響、フォーラム2013衛生薬学・環境トキシコロジー、九州大学医学部百年講堂(福岡県)、2013年9月13日～14日
 27. Umezawa M, Shimizu M, Tainaka H, Takeda K. Estimation of brain regions targeted by nanoparticle based on transcriptomics data. FENS Featured Regional Meeting, Prague Congress Center (Prague,Czech Republic)2013年9月11日～14日
 28. 湯浅珠恵、立花研、小島稔郁、武田健、妊娠期の酸化チタンナノ粒子曝露による羊水中マイクロ RNA 発現変動の解析、第5回日本RNAi研究会、グランドプリンスホテル広島(広島県)、2013年8月29日～31日
 29. 小島稔郁、立花研、黒岩法子、新海雄介、武田健、妊娠期の酸化チタンナノ粒子曝露による胎盤のマイクロRNA発現量の変動の解析、第5回日本RNAi研究会、グランドプリンスホテル広島(広島県)、2013年8月29日～31日
 30. Umezawa M, Takeda K. From toxicology to sociology -- Effects of nanoparticles on children's health and the next generation. iPoPS 2013 (2nd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences), Puncak Alam Campus UiTM,(Malaysia) (2013年9月4日～5日)
 31. Umezawa M, Shimizu R, Okamoto S, Takeda K. Effect of prenatal exposure to carbon black nanoparticle on gene expression in the thymus of offspring mouse during neonatal period. 10th International Particle Toxicology Conference (IPTC2013), Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften(Düsseldorf, Germany) (2013年6月4日～7日)
 32. Tachibana K, Kawazoe S, Umezawa M, Takeda K. Effect of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticle on the gene expression in the brain of mouse offspring. 10th International Particle Toxicology Conference (IPTC2013), Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften(Düsseldorf, Germany)(2013年6月4日～7日)
 33. 小野田淳人、梅澤雅和、二木力夫、武田健、井原智美、菅又昌雄、炭素ナノ粒子の胎仔期曝露が脳血管周囲マクロファージに与える影響、フォーラム2012 衛生薬学・環境トキシコロジー、名古屋観光ホテル(愛知県)、2012年10月25～26日
 34. Umezawa M, Suzuki, K. Kubo-Irie, M. Shimizu, M. Oyabu, T. Tainaka, H. Yanagita, S. Takeda K. Effect of titanium dioxide nanoparticle transferred from pregnant mice to their offspring on urinary and cranial nerve systems. The 6th International Conference on Nanotoxicology (Nanotoxicology 2012) Beijing Friendship Hotel(China,Peking). September 4-7,2012.
 35. Tachibana K, Takahashi, Y. Kuroiwa, N. Oba, T. Umezawa, M. Takeda K. Effects of prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticles on dopaminergic systems in mice. The 6th International Conference on Nanotoxicology (Nanotoxicology 2012) Beijing Friendship Hotel(China,Peking). September 4-7,2012.
 36. Umezawa M, Oyabu T, Kudo S, Yanagita S, Niki R, Ihara T, Sugamata M, Takeda K. Effect of prenatal exposure to carbon and titanium dioxide nanoparticle on gene expression in the kidney of offspring. 23rd European Congress on Perinatal Medicine (XXIII ECPM) . Palais de Congres (Paris, France). Jun13-16,2012.
- 〔図書〕(計4件)
1. Umezawa M, Onoda A, Takeda K. (2015) PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy, Chapter 13: Findings Regarding the Hazard Assessment of Nanoparticles and Their Effects on the Next Generation. Nova Science Publishers Inc. in press.
 2. Kojima S, Tsukimoto M, Takeda K. (2015) PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy, Chapter 14: Silica Nanoparticles Induce Production of Inflammatory Cytokines through ATP Signaling via Purine Receptors. Nova Science Publishers Inc. in press.
 3. Onoda A, Umezawa M, Takeda K. (2015) PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy, Chapter 15: The Potential Protective Effect of Antioxidants on Nanoparticle Toxicity. Nova Science Publishers Inc. in press.
 4. Umezawa M, Namba M. (2015) PM2.5 - Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy, Chapter 17: Fine and Ultrafine Particle Risk Management: Problems to be Solved. Nova Science Publishers Inc. in press.
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者
武田 健 (TAKEDA KEN)
東京理科大学・総合研究機構・教授
研究者番号：80054013
 - (2)連携研究者
梅澤 雅和 (UMEZAWA MASAKAZU)
東京理科大学・総合研究機構・講師
研究者番号：60615277
立花 研 (TACHIBANA KEN)
日本薬科大学・薬学科・講師
研究者番号：10400540
菅又 昌雄 (SUGAMATA MASAO)
栃木臨床病理研究所・所長
研究者番号：50049863