

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24510087

研究課題名(和文) 環境化学物質の脳発達への影響：培養シナプス形成系と遺伝子発現解析による評価

研究課題名(英文) Impacts of environmental chemicals on brain development: evaluation of transcriptome profile using neuronal primary culture

研究代表者

黒田 純子(木村純子)(KIMURA-KURODA, Junko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野・研究員

研究者番号：20142151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：子どもの脳の発達障害の一因として、環境化学物質の影響が懸念されている。本研究では、リスク評価が不十分な農薬ネオニコチノイドの低用量長期曝露の影響を、発達期のラット小脳神経細胞培養を用い、遺伝子発現の変化から発達神経毒性を調べた。ニコチン、ネオニコチノイド2種を低濃度で2週間曝露した小脳培養のmRNAをDNAマイクロアレイで解析し統計処理した結果、複数の遺伝子で1.5倍以上の有意な発現変動を確認した。3種の処理で共通に変動した遺伝子には、シナプス形成に重要なカルシウムチャネルやG蛋白質共役受容体などが含まれており、ネオニコチノイドはニコチン同様に子どもの脳発達に悪影響を及ぼす可能性が確認された。

研究成果の概要(英文)：Neonicotinoid pesticides are used worldwide. With similar chemical structures to nicotine (NIC), neonicotinoids also share agonist activity at nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Because nAChRs are important for mammalian brain development, investigations on chronic effects of neonicotinoids are needed to protect the children's health. We examined the effects of long-term (14 days) exposure of two neonicotinoids or NIC at a concentration of 1 μ M, on cerebellar cultures from neonatal rats. We conducted transcriptome microarray analyses and observed significant differential expressions (more than 1.5 fold) in genes of control versus each treatment. Common genes to three treatments included two types of calcium channels and a subfamily of G-protein coupled receptors, essential for neurodevelopment. Chronic low dose exposure to neonicotinoids may cause significant alterations to the transcriptome of the mammalian developing brain that correlate with developmental disorders.

研究分野：発達神経毒性学、環境科学、化学物質影響科学

キーワード：環境化学物質 脳・神経 脳発達 神経毒性 シナプス形成 培養神経細胞 農薬ネオニコチノイド

1. 研究開始当初の背景

近年、自閉症スペクトラム障害（以下自閉症）注意欠如多動性障害（ADHD）など脳の発達障害の増加とその原因に注目が集まっている。自閉症などの発達障害は、従来遺伝的な要因が大きいと言われてきたが、膨大な研究結果から、遺伝要因よりむしろ環境要因が大きく関わっていることが明らかとなってきた。

環境要因は栄養、感染、家庭・社会環境など多様だが、なかでも 1950 年頃から急増した農薬や PCB など発達神経毒性をもつ環境化学物質の曝露が疑われている。2010 年には「有機リン系農薬に曝露した子どもに ADHD のリスクが高まる」という論文 (Pediatrics 125:e1270, 2010)をはじめ、農薬の脳発達に対する毒性を示す論文が約 100 件も報告され、2012 年、米小児科学会は公式声明を国際学術雑誌に発表し (Pediatrics 130, e1757, 2012)、「農薬曝露は子どもに発達障害や脳腫瘍などの健康障害を起こす」と社会に警告した。

一方で農薬など有害な化学物質が脳発達を障害するメカニズムはほぼ解明されておらず、また未だに調べられていない新規化学物質も多い。環境化学物質の脳発達への影響を調べるには、個体レベルの動物実験が不可欠であるが、時間もコストもかかり、作用機序を特定することも難しいため、細胞レベルのリスク評価が重要となる。脳発達障害ではシナプス機能障害や神経回路異常が報告されていることから (Curr Opin Neurobiol, 17:103, 2007) 培養系でシナプス形成が再現できるげっ歯類胎仔、新生仔の初代脳培養系を用いて、化学物質のリスク評価をすることが現段階では重要であると考えた。また調べる環境化学物質としては、ヒトへの発達神経毒性が懸念されている新規の農薬ネオニコチノイドに着目して、研究を実施した。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトへの影響が十分調べられていない新規農薬ネオニコチノイドに焦点をあてた。農薬の毒性は病害虫や雑草に特異的ではなく、ヒトや生態系に予想外の影響をもたらした歴史がある。有機塩素系農薬は深刻な環境汚染を未だに起こし続け、次に開発された有機リン系農薬もヒトへの神経毒性が問題になり、子どもの発達障害との因果関係を示す疫学研究、動物実験が多数出ている。

1990 年代以降、ヒトにより安全とされているネオニコチノイド系農薬の使用量が急増しているが、益虫や多くの生物種を激減させ、生態系に悪影響を及ぼしていることが明らかとなってきた。ネオニコチノイドのヒトへの急性毒性や亜急性毒性の報告も増えてきている。ネオニコチノイドは、昆虫では神経伝達物質アセチルコリン (ACh) の受容体であるニコチン性 ACh 受容体 (nAChR) に強いアゴニスト作用をもつニコチン類似物質

であるが、ヒトの nAChR は、末梢神経や自律神経系だけでなく脳の高次機能、免疫系に至るまで多様な機能を持ち、特に子どもの脳の発達において重要な働きをしていることが分かってきており、ネオニコチノイドのヒト・哺乳類の脳発達への影響を調べることは急務である。

我々は、ネオニコチノイド系イミダクロプリド、アセタミプリドをラット新生仔小脳培養神経細胞に曝露すると、一過性に興奮性カルシウムイオンの流入を起こすことを 2012 年に報告した (PlosOne 7: e32432, 2012)。その反応は nAChR 特異的なアンタゴニストにより抑制されることから、ネオニコチノイド 2 種はラットの nAChR に直接作用することを確認した。またニコチンと比較すると、反応する細胞数や反応の大きさは小さいけれども、これまでの結合実験などから予測される以上に、発達期の哺乳類神経細胞に影響を及ぼすことが明らかとなった。

2016 年の報告では、国内の子どもの尿中に有機リン系、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系の農薬が高率に検出されており (Environ Res. 147:89-96, 2016) 低用量長期曝露や複合曝露の影響が懸念されている。特にニコチンは、低用量長期曝露によって nAChR に興奮作用及び脱感作反応を起こし、多様な機能障害を誘発させることが分かっており、ネオニコチノイドも同様の影響が危惧される。

そこで本研究では、ネオニコチノイドの低用量長期曝露の影響を調べることを目的とし、ラット新生仔小脳培養に、低用量のネオニコチノイドやニコチンを 2 週間曝露し、シナプス形成が盛んな時期の遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析した。脳の発達には、莫大な数の遺伝子が精緻に時空間レベルで調節されながら発現して、脳のシナプス形成、神経回路形成が正常にできていく。従って、網羅的に遺伝子発現の変動をみられる DNA マイクロアレイは、有害化学物質の脳発達へのリスク評価のための貴重な情報を得る手段と想定される。

3. 研究の方法

(1) 小脳神経細胞培養: 生後 1 日のラット (SD) を用いて、小脳神経細胞培養を作成した。動物の扱いは、公財) 東京都医学総合研究所動物実験倫理要綱に基づいて行い、苦痛を極力軽減した。小脳神経細胞は、poly-L-lysine, ラミニンコートしたチャンバースライドに撒いて、無血清培地 (Kimura-Kuroda et al. Dev Brain Res 2002, 137:55-65) を用い、炭酸ガス培養器でシナプス形成が盛んな 16 日まで培養した。

(2) 試薬と処理: ニコチン (純度 99%以上 Sigma), ネオニコチノイド系農薬 2 種、イミダクロプリド (純度 98%以上関東化学) アセタミプリド (純度 98%以上和光純薬) を用

いた。それぞれ DMSO に溶解して使用直前まで冷凍庫で保管し、培養開始 2 日から 16 日まで培地にニコチン、ネオニコチノイド 2 種をそれぞれ最終濃度 1 μ M になるよう希釈して添加した。培養中は 2 日置きに半量の培地を交換し、その都度ニコチンやネオニコチノイドを同濃度になるよう添加した。対照群には DMSO を同じ希釈濃度添加した。

(3) 免疫染色：小脳培養細胞の同定には、一次抗体に神経細胞特異的な TuJ1 抗体、アストロサイト特異的な GFAP 抗体、オリゴデンドロサイト特異的な O4 抗体、マイクログリア特異的な OX42 抗体を用い、蛍光色素でラベルした二次抗体で染色して調べた。核は特異的染色剤 Hoechst33342 で、染色した。

(4) RNA の採取と精製：培養 2 週間後、小脳培養を TRIzol で処理して total RNA を採取し、Direct-zol RNA Miniprep Kit (ZYMO Research)を用いて精製し、純度を確認した。

(5) マイクロアレイ：RNA はさらに純度を確認した上で、cRNA を合成し、ラベルした cRNA を Whole Rat Gene Expression ver.3 Microarray (Agilent)にハイブリダイズして蛍光強度を測定して Feature Extraction software (Agilent)を用いて結果を得た。

(6) マイクロアレイのデータ解析：アレイの結果は GeneSpring GX13.1(Agilent)を用いて、quantile normalization を行った後、値の低いものを除くなど適切な処理をした。また各処理の影響を比較するために、其々の処理と対照群の結果を個々に統計解析し、得られた結果をそれぞれ比較検討した。統計解析には nonparametric paired Mann-Whitney 法、多重検定 (FDR) は Storey 's bootstrapping を用い、 $p < 0.05$, $q < 0.05$, 発現変動が 1.5 倍以上あるプローブを抽出した。抽出したプローブのデータを再度解析し、不正確なデータは除外し、同じ遺伝子で 2 種以上のプローブがある場合は同一の変動が確認されるものを抽出した。

(7) リアルタイム PCR によるアレイの結果の確認：アレイで発現変動のあった遺伝子中 20 種について、プライマーを作成もしくは TAKARA から購入して、リアルタイム PCR を実施し、各サンプルの mRNA の発現を測定した。ハウスキーピング遺伝子には Actb を用いた。

(8) 発現変動のみられた遺伝子の機能解析：遺伝子の bioinformatics や gene ontology (GO) を調べるため、Web 汎用ソフトの Panther や Metacore (Thomson Reuters) を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 主な研究結果：2 週間培養した後、固定した小脳細胞を免疫染色して細胞の生残や種類、その割合を調べた。対照群、ニコチン、ネオニコチノイド 2 種の曝露で、有意な違いは観察されず、神経細胞は約 61%、アストロサイトは約 28%、オリゴデンドロサイトは約 5%、マイクログリアは約 3%、死細胞は約 1%

であった。

ニコチンやネオニコチノイドの曝露実験 6 回のアレイのデータを統計解析した結果、ニコチンでは 34 種、アセタミプリドでは 48 種、イミダクロプリドでは 67 種の遺伝子に 1.5 倍以上の有意な発現変動が確認された(図 1、表 1)。このうち 3 種の処理で共通に変動した遺伝子は 9 つ、ニコチンとアセタミプリドに共通な遺伝子は 3 種、ニコチンとイミダクロ

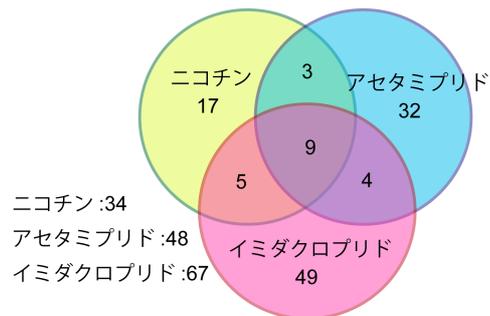


図 1.1.5 倍以上の発現変動のあった遺伝子
Fold Change 1.5<, P<0.05, q<0.05

表 1 ニコチン、ネオニコチノイド曝露で
発現変動のあった共通の遺伝子

遺伝子名	機能		NIC	ACE	IMI
NIC,ACE,IMI曝露で共通に変動した遺伝子					
Cacna1h	カルシウムチャネル	up	1.67	1.63	1.56
Cramp1l	転写因子	up	2.33	1.66	1.61
F2rl2	GPCR	up	2.03	1.86	2.70
Tada2b	転写因子	up	2.43	2.29	2.07
Cacng1	カルシウムチャネル	down	-2.11	-1.99	-2.06
Lmod3	myopathyに 関連	down	-4.04	-3.36	-3.13
Ndufa2	NADHデヒド ロゲナーゼ	down	-1.72	-1.61	-1.74
Sdr42e2	酵素	down	-1.72	-1.81	-1.75
Unc45b	ミオシン シャペロン	down	-1.68	-1.79	-1.57
NIC,ACE曝露で共通に変動した遺伝子					
Mcmcdc2	ミクロモ ゾーム関連	up	1.66	2.25	
Actrt2	アクチン 関連	down	-1.91	-2.11	
Ankrd60	アンキリン 反復	down	-1.96	-1.83	
NIC,IMI曝露で共通に変動した遺伝子					
Celf6	転写因子	up	1.65		1.55
Pcdhgb7	細胞接着	up	1.93		1.53
Cyp17a1	酸化還元 酵素	down	-1.51		-1.66
Mypn	細胞骨格 関連	down	-1.58		-1.64
Zp3	シグナル 伝達関連	down	-1.77		-2.11
ACE,IMI曝露で共通に変動した遺伝子					
Lyn	チロシン キナーゼ	up		2.17	1.66
Hspb7	熱ショック 蛋白質	down		-2.10	-2.47
Mb	グロビン ファミリー	down		-2.15	-1.77
Tnni2	トロポニン	down		-1.92	-1.80

NIC:ニコチン、ACE:アセタミプリド、
IMI:イミダクロプリド
数字は対照群に比べた発現の比率

プリドに共通な遺伝子は5種、アセタミプリドとイミダクロプリドに共通な遺伝子は4種であった。各処理特異的に変動する遺伝子には、ニコチンで *Cadm3*, *Cd86*, *Ihh*, *Kcnq5*, アセタミプリドでは *Dcdc2*, *Hrh2*, *slc5a5*, *lqcf1* イミダクロプリドでは *Htr2c*, *Tacr3*, *Magel2*, *Neurog3* など脳発達に重要な遺伝子が含まれていた。また表2に示すように、自閉症関連遺伝子データベースに記載されているものも複数あった。

表2 発現変動を示した遺伝子の中で自閉症関連遺伝子データベースに記載されているもの

遺伝子名	機能	変動のあった処理	データベース
<i>Cacna1h</i>	カルシウムチャネル	NIC, ACE, IMI	SFARI
<i>Celf6</i>	転写因子	NIC, IMI	SFARI
<i>Magel2</i>	Prader-Willi症候群に関連	IMI	SFARI
<i>Ampd1</i>	酵素	IMI	SFARI
<i>Cadm3</i>	接着因子	NIC	AutismKB
<i>Gpr83</i>	G蛋白関連	NIC	AutismKB
<i>Acta1</i>	アクチン	NIC	AutismKB
<i>Napb</i>	小胞輸送	ACE	AutismKB
<i>Rasl10b</i>	GTP結合	ACE	AutismKB
<i>lqcf1</i>	チロシンリン酸化	ACE	AutismKB
<i>Myog</i>	転写因子	ACE	AutismKB
<i>Htr2c</i>	セロトニン受容体	IMI	AutismKB
<i>Rbfox2</i>	転写関連	IMI	AutismKB
<i>Txk</i>	酵素	IMI	AutismKB

NIC:ニコチン、ACE:アセタミプリド、IMI:イミダクロプリド
SFARI:<https://gene.sfari.org/autdb/Welcome.do>
AutismKB:<http://autismkb.cbi.pku.edu.cn/>

発現変動のあった遺伝子の中から 20 種をランダムに選び、リアルタイム PCR を行った

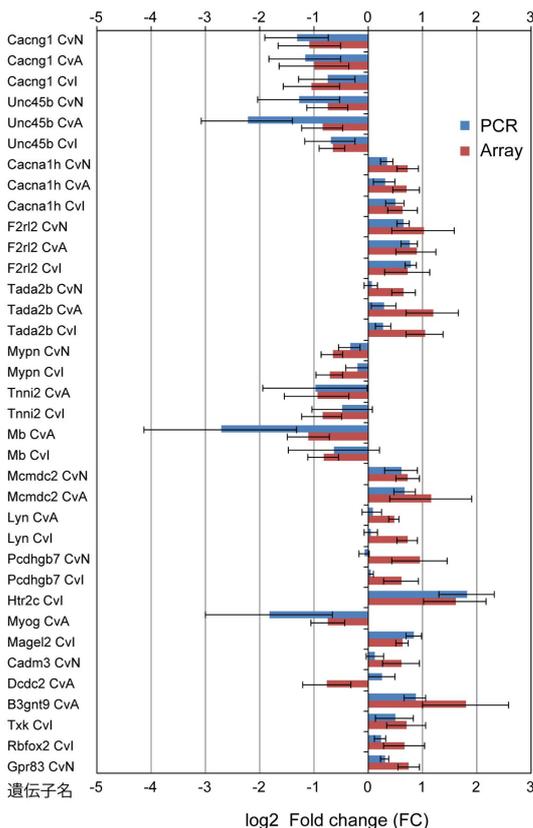
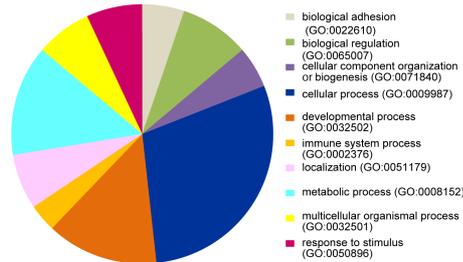


図2. リアルタイム PCR とマイクロアレイによる遺伝子の発現変動

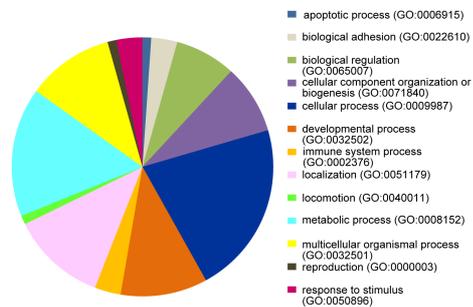
ところ、約 85% の遺伝子でアレイに見られた変動と同じ傾向が確認された (図2)。アレイと同じ結果にならなかった遺伝子では、プライマーの位置の違いや RNA の分解などが原因と考えられた。

発現変動の確認された遺伝子の機能を Panther で解析したところ、ニコチン、ネオニコチノイド 2 種の曝露で重要で共通な 10 のカテゴリーが検出された (図3)。

A. ニコチン曝露で変動した遺伝子



B. アセタミプリド曝露で変動した遺伝子



C. イミダクロプリド曝露で変動した遺伝子

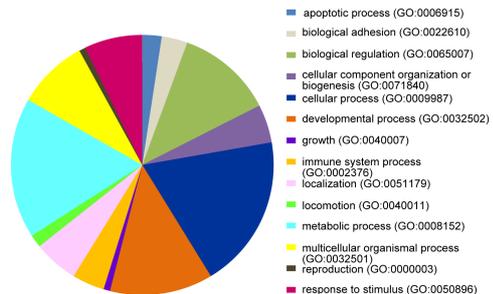


図3. ニコチン、ネオニコチノイド 2 種の曝露で発現変動した遺伝子の機能

さらに Metacore で解析をしたところ (表3) 3 種の処理で変動が見られる遺伝子の機能として、神経細胞の活動に重要なカルシウムイオン輸送や、病気との関わりではてんかんや自閉症、広汎性発達障害などのカテゴリーが関連するという結果を得た。これらに関わっている遺伝子には、2 種の電位依存性カルシウムチャネルのサブセットである *Cacna1h*, *Cacng1* や G 蛋白質共役型受容体の 1 種 *F2r12* (別名 *Par3*) が含まれ、これらはニコチン、ネオニコチノイド処理で共通に発現変動を示した。それぞれの処理で発現変動のあった特異的な遺伝子では、ニコチンでは *Cd86*, *Ihh* などが細胞接着や神経変性疾患などに関わり、アセタミプリドでは *Hrh2*, *Dcdc2* などが形態形成やコミュニケーション障害などに関わり、イミダクロプリドでは *Htr2c*, *Tacr3* などがカテコールアミンの代謝や境界性パーソナリティ障害などに関わっ

ていた。

表3 ニコチン、ネオニコチノイド2種で発現変動を起こした遺伝子の機能解析

関連する遺伝子の機能	p値	関連する共通の遺伝子
calcium ion transport	1.4E-07	Cacna1h, Cacng1, F2r12
divalent metal ion transport	3.2E-07	Cacna1h, Cacng1, F2r12
calcium ion transmembrane transport	1.1E-06	Cacna1h, Cacng1
regulation of ion transmembrane transport	1.9E-06	Cacna1h, Cacng1, F2r12
cellular response to potassium ion	1.1E-05	Cacna1h
metal ion transport	1.2E-05	Cacna1h, Cacng1, F2r12
thrombin receptor signaling pathway	1.3E-05	F2r12
positive regulation of exocytosis	1.7E-05	Cacna1h, F2r12
response to potassium ion	3.8E-05	Cacna1h
membrane depolarization	6.6E-05	Cacna1h, Cacng1
関連した病気	p値	関連する共通の遺伝子
Epilepsy, Absence	2.0E-06	Cacna1h, Cacng1
Epilepsy, Generalized	1.3E-05	Cacna1h, Cacng1
Seizures	4.0E-05	Cacna1h, Cacng1
Autistic Disorder	4.9E-05	Cacna1h, F2r12
Child Development Disorders, Pervasive	5.2E-05	Cacna1h, F2r12
Mental Disorders Diagnosed in Childhood	1.5E-04	Cacna1h, F2r12
Epilepsy	1.2E-03	Cacna1h, Cacng1
Mitochondrial Complex I Deficiency	2.0E-03	Ndufa2
Delirium	3.0E-03	F2r12
Neurologic Manifestations	4.8E-03	Cacna1h, Cacng1, F2r12

Metacoreを用いて、3種の処理を比較解析した結果を示す。

P値はMetacoreに集積したデータから計算された値

(2) 研究結果の考察

実験結果より、以下の4点が考察された。

ネオニコチノイド2種の低用量長期曝露は哺乳類発達期の脳の遺伝子発現に顕著な変動を起こした。発現変動のあった遺伝子には、自閉症関連遺伝子データベースに記載されているものも複数含まれていた。

ニコチン、ネオニコチノイド曝露で共通に変動した遺伝子には、脳の発達に重要な2種のカルシウムチャネル、G蛋白質共役型受容体が含まれていた。このうちCacna1hは、自閉症関連遺伝子データベース(SFARI)で、strong candidateとして記載されている遺伝子であった。

ネオニコチノイド曝露で変動した遺伝子の機能解析をしたところ、ニコチン曝露と同様に、てんかんや自閉症など脳発達の障害に関わる遺伝子が複数含まれることが明らかとなった。

これまでの報告から、ネオニコチノイド2種がラットnAChRに直接作用することは明らかなので、確認された遺伝子発現の変動は、ネオニコチノイドがnAChRに興奮作用及び脱感作を起こした結果引き起こされたものと推察された。

以上のことより、ネオニコチノイド2種は哺乳類の脳発達に悪影響を及ぼす可能性が示された。

(3) 成果の位置づけ

本研究は、ネオニコチノイドの低用量長期曝露が哺乳類の脳発達にどう影響するのかを調べた、海外でも唯一のものである。成果を早急に公開するべく、現在国際科学誌に投稿中である。ネオニコチノイドのヒトの脳発達への影響については、さらなる研究が必要だが、ネオニコチノイドが発達神経毒性をもつ可能性を示したことに本研究の社会的な意義がある。また、化学物質の発達神経毒性を調べる手段として、培養神経細胞を用いて、

遺伝子発現変動を調べるこの方法は、1つの有効な手段であることを示すことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文](計5件)

木村-黒田純子、黒田洋一郎 自閉症・ADHDなど発達障害の原因としての環境化学物質 遺伝と環境の相互作用と農薬などの曝露による神経系、免疫系の攪乱

臨床環境医学 23: 1-13 (2014) 査読有

黒田洋一郎、木村-黒田純子 自閉症・ADHDなど発達障害の原因としての環境化学物質有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の危険性(上) 科学 83(6): 693-708 (2013) 査読無

木村-黒田純子、黒田洋一郎 自閉症・ADHDなど発達障害の原因としての環境化学物質有機リン系、ネオニコチノイド系農薬の危険性(下) 科学 83(7): 818-832 (2013) 査読無

木村-黒田純子、小牟田縁、川野仁 新農薬ネオニコチノイド系農薬のヒト・哺乳類への影響 臨床環境医学 21: 46-56 (2012) 査読有

Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi M, Kawano H. Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. Plos One 7:e32432 (2012) 査読有

[学会発表](計11件)

木村-黒田純子、西藤泰昌、柳澤比呂子、黒田洋一郎、小牟田縁、川野仁、林雅晴 農薬ネオニコチノイドはラット発達期小脳の遺伝子発現を攪乱する 発達障害発症の危険因子としての可能性 Neuro2014 2014年9月13日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

黒田洋一郎、木村-黒田純子 PCB、農薬など発達神経毒性をもつ化学物質環境と自閉症などに特異的な関連シナプスの遺伝子背景による脆弱性 DOHaD型『シナプス病』の概念 第16回環境ホルモン学会 2013年12月13日 東大山上会館(東京都文京区)

木村-黒田純子、西藤泰昌、黒田洋一郎、川野仁、小牟田縁、林雅晴 農薬ネオニコチノイドはラット小脳発達の遺伝子発現をかく乱する DNA マイクロアレイによる全ゲノム領域の遺伝子発現解析 第16回環境ホルモン学会 2013年12月12日 東大山上会館(東京都文京区)

木村-黒田純子、小牟田縁、黒田洋一郎、西藤泰昌、林雅晴 Exposure of neonicotinoid pesticides, imidacloprid and acetamiprid, disrupts gene expression profiles in cerebellar cultures from neonatal rats.-Possible risk factors for developmental disorders like ADHD- Neuro2013 2013年6月21日 京都国際会

館（京都府左京区）

黒田洋一郎、木村-黒田純子 A causal factor of developmental disorders (autism, ADHD, and LD) and their pathogenic mechanism: Disruption of synaptogenesis-related gene expression by developmental neurotoxic chemicals such as pesticides and PCB. Neuro2013 2013年6月21日 京都国際会館（京都府左京区）

Kimura-Kuroda J Nicotine-like effects of the neonicotinoids on mammalian brain development-Possible risk factors for developmental disorders like ADHD?-第22回日本臨床医学会学術集会国際シンポジウム（招待講演）2013年6月9日 北里大薬学部コンベンションホール（東京都港区）

黒田洋一郎、木村-黒田純子 発達障害児増加の原因としての胎児・乳児脳内化学物質環境-エピジェネティックな発症メカニズム第2回 DOHaD 研究年会シンポジウム（招待講演）2013年6月7日 厚生労働省戸山研究庁舎（東京都新宿区）

木村-黒田純子、小牟田縁、黒田洋一郎、西藤泰昌、林雅晴、川野仁 農薬ネオニコチノイドのシナプス形成期ラット神経細胞への影響 DNA マイクロアレイによる遺伝子発現の解析 第15回環境ホルモン学会2012年12月19日 東大山上会館（東京都文京区）

黒田洋一郎、木村-黒田純子 ネオニコチノイドなど農薬の遺伝子発現変化を介したエピジェネティックな脳神経系への影響（招待講演）第15回環境ホルモン学会2012年12月18日 東大山上会館（東京都文京区）

木村-黒田純子、小牟田縁、川野仁 ネオニコチノイド・有機リン系農薬による子どもの脳発達への影響（招待講演）日本薬学会環境・衛生部会フォーラム2012 衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム2012年10月25日 名古屋観光ホテル（愛知県名古屋市）

Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi M, Kawano H. Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. FENS Forum 2012. 2012年7月16日 バルセロナ(スペイン)

〔図書〕(計3件)

黒田洋一郎、木村-黒田純子 中山書店 「外来精神科治療シリーズ II:精神疾患ごとの治療上の工夫 1.発達障害、児童・思春期、てんかん、睡眠障害、認知症」 分担執筆 発達障害の原因と発症メカニズムに関わる環境化学物質について 2015年 344ページ

木村-黒田純子、黒田洋一郎 ブックハウス・エイチディ 「子どものからだ心白書」 分担執筆 子どもの発達障害の原因となる環境化学物質 2015年 176ページ

黒田洋一郎、木村-黒田純子 河出書房新社 「発達障害の原因と発症メカニズム-脳神経科学からみた予防、治療・療育の可能性-」 2014年 382ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 純子(木村 純子)

(KIMURA-KURODA Junko)

公益財団法人東京都医学総合研究所、
脳発達・神経再生研究分野、研究員
研究者番号：20142151

(2) 研究分担者

林 雅晴(HAYASHI Masaharu)

公益財団法人東京都医学総合研究所、
脳発達・神経再生研究分野、参事研究員
研究者番号：00280777

川野 仁(KAWANO Hitoshi)

公益財団法人東京都医学総合研究所、
脳発達・神経再生研究分野、研究員
研究者番号：20161341

小牟田 縁(KOMUTA Yukari)

公益財団法人東京都医学総合研究所、
脳発達・神経再生研究分野、研究員
研究者番号：60566850