

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：82101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01888

研究課題名(和文) 室内ダスト中の化学物質曝露による腸内細菌叢の変化は生体高次機能をかく乱し得るか

研究課題名(英文) Can changes in intestinal microbiota following exposure to environmental chemicals in indoor dust disrupt the higher-order biological functions?

研究代表者

柳澤 利枝 (YANAGISAWA, RIE)

国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・主任研究員

研究者番号：70391167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、室内ダスト中に含まれる化学物質曝露がアレルギー疾患や発達障害の発症・進展に及ぼす影響と腸内細菌叢の変化との関連性について検討した。アレルギー性喘息マウスに対するTBEP、あるいはTDCIPP経口曝露により、いずれも軽微な肺炎症の亢進を認めた。次世代シーケンサーを用いた糞便中腸内細菌叢解析では一部変化を認めたが、病態との明確な関連性はなかった。ラットに対するTBEPの発達期曝露が抗不安薬Diazepam(DZP)の作用への影響を検討した結果、高架式十字迷路試験において、TBEP+DZP群ではDZPの抗不安効果が認められず、協調運動の障害が現れたが、腸内細菌叢の変化はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境変化に脆弱な発達期におけるアレルギー疾患や発達障害の増加において、疾患の発症・進展に化学物質曝露による腸内細菌叢のバランス失調が関連する可能性について検討した報告はこれまでほとんどない。本研究では疾患と腸内細菌叢の変化との明確な関連性は検出できなかったが、低用量の化学物質曝露でも腸内細菌叢の変化の一部を認めたことから、今後は腸内細菌叢の変化も考慮した毒性影響評価を行っていく必要性を示した点において学術的な意義がある。また、本研究の成果は、健康リスク管理に対して新たな情報を提供し、化学物質規制対策への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between the progression of allergies and developmental disorders, caused by exposure to chemicals in house dust, and fecal microbiota alteration.

(1) We examined the effects of oral exposure to tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBEP) and tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCIPP) using allergic asthmatic mice. Exposure to TBEP and TDCIPP exacerbated slightly allergic pulmonary inflammation. 16S rRNA sequencing showed partly alterations in microbial composition, but no clear association was observed between allergic responses and fecal microbiota changes.

(2) We examined the effects of oral exposure to TBEP on diazepam (DZP)-induced behavior and fecal microbiota in developing rats. Elevated plus-maze test indicated that the TBEP+DZP group attenuated anxiolytic action by DZP treatment and worsened motor coordination compared with the TBEP and DZP groups. However, no significant differences were seen in the fecal microbiota between any exposure groups.

研究分野：環境医学、免疫毒性学、行動神経内分泌

キーワード：室内ダスト 化学物質 アレルギー 発達障害 腸内細菌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体高次機能である脳神経系、免疫系、代謝・内分泌系の破綻は、様々な疾患を引き起こす要因となる。近年、特に小児においてアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患、不安障害や学習障害等の発達障害の患者数が世界的に増加していると言われている。

アレルギー疾患や発達障害の発症・進展の原因はいずれも多因子性という共通性を有し、その共通因子の一つに環境要因の変化も含まれる。特に、食環境・住環境、衛生環境の変化には環境中の化学物質の増加や多様化が伴っており、化学物質曝露による両疾患との関連性を指摘する報告も多い。室内環境における化学物質の曝露源は、室内大気よりもハウスダスト由来の割合が高いとされる。特に、乳児から小児は、床付近での行動や Hand-to-Mouth 等により、成人と比べ経口摂取による曝露濃度が高く、環境変化に対する脆弱期とも重なり、より化学物質の影響を受けやすいと考えられている。

腸内細菌叢は、近年、喘息、肥満、ガン、炎症性腸炎、自閉症等、様々な疾患に関与することが指摘されており、治療への応用を含め、人々の健康維持における腸内細菌叢の役割が注目されている。一方、環境中の化学物質が腸内細菌叢に影響することが明らかになりつつあり、ポリ塩化ビフェニル、ビスフェノール A、ヒ素等の曝露により、腸内細菌叢が変化することが報告されている。病態への関与も一部示唆されているが、生活環境において最も曝露の機会が多い室内ダスト中の化学物質の影響、加えて近年増加する疾患との関連性については、ほとんど検討されていない。

以上の背景を踏まえ、発達期における室内ダスト中の化学物質曝露が、腸内細菌叢のバランス失調を引き起こし、脳神経系、免疫系、代謝・内分泌系のかく乱を介してアレルギー疾患や発達障害の発症・進展を亢進する可能性があるのではないかという着想に至った。本研究により、化学物質曝露による腸内細菌叢への影響を明らかにし、疾患の発症・進展への関与の可能性を示すことは、化学物質の新たな作用機序解明とともに、人々の健康維持への貢献も期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、環境変化に対して脆弱な発達期を対象とし、室内ダスト中に含まれる化学物質曝露がアレルギー疾患や発達障害の発症・進展に及ぼす影響と腸内細菌叢との関連性について明らかにする。加えて、機能性食品による腸内環境の正常化を介した疾患の予防・改善効果についても検討する。

3. 研究の方法

(1) 室内ダスト中の化学物質曝露がアレルギー性喘息に及ぼす影響

リン酸トリスブトキシエチル(TBEP)の混餌経口曝露による影響：5週齢の C3H/HeJ 雄性マウスを用い、アレルギー性喘息モデルマウス作製のため、アレルゲンとして ovalbumin(OVA)を、5週齢より隔週で計4回、イソフルラン麻酔下で気管内投与した(OVA; 1 µg/50 µL/animal)。OVA(-)群には PBS(-)を投与した。実験群は、1) Vehicle 群、2) TBEP 0.02 µg/kg/day (TBEP-L 群)、3) TBEP 0.2 µg/kg/day (TBEP-M 群)、4) TBEP 2 µg/kg/day (TBEP-H 群)、5) OVA 群、6) OVA+TBEP-L 群、7) OVA+TBEP-M 群、8) OVA+TBEP-H 群の8群を設定した。TBEPの曝露量は、耐容一日摂取量 (tolerable daily intake; TDI)である 2 µg/kg/day を TBEP-H 群とし、摂取量に基づき曝露用量相当となるよう作製した混餌飼料(日本クレア)を、5-11週齢の間自由摂取させた。OVA 最終投与 24 時間後、糞便を採取し DNA を抽出した。糞便中腸内細菌叢解析には、Miseq(イルミナ)を用いて DNA シークエンスを行い、qiime および Galaxy(Hutlab web site: <http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/>)内の LEfSe を用いて、細菌叢の主座標解析および各細菌叢の構成比等を比較解析した。OVA 投与 48 時間後、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の細胞数、肺組織における炎症関連分子のタンパク・遺伝子発現、血清中 OVA 特異的抗体産生量について検討した。加えて、回腸、および結腸の炎症関連因子の遺伝子発現解析を行った。タンパク発現は ELISA 法、遺伝子発現は Real-time RT-PCR 法(C_T 法)を用いて測定した。回腸、結腸の病理組織学的変化は、HE 染色により定性評価した(粘膜の肥厚、過形成、炎症細胞浸潤、パイエル板、粘膜下織の繊維化)。

リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)(TDCIPP)の混餌経口曝露による影響：と同様に、OVA 誘発性喘息モデルを作製し、TDCIPP 混餌飼料を摂取させた。実験群は、1) Vehicle 群、2) TDCIPP 0.02 µg/kg/day (TDCIPP-L 群)、3) TDCIPP 0.2 µg/kg/day (TDCIPP-M 群)、4) TDCIPP 2 µg/kg/day (TDCIPP-H 群)、5) OVA 群、6) OVA+TDCIPP-L 群、7) OVA+TDCIPP-M 群、8) OVA+TDCIPP-H 群の8群を設定した。TDCIPP は、耐容一日摂取量である 2 µg/kg/day を TDCIPP-H 群とし、摂取量に基づき曝露用量相当となるよう作製した混餌飼料を、5-11週齢の間自由摂取させた。検討項目は と同様に実施した。

TDCIPP による喘息病態増悪に対する水溶性食物繊維グァーガム(GG)の抑制効果：と同様に、OVA 誘発性喘息モデルを作製し、TDCIPP は喘息病態に対する増悪傾向を認めた 2 µg/kg/day 相当(の TDCIPP-H 群)、GG は 1%となるよう TDCIPP とともに飼料に配合し、5-11週齢の間、自由摂取させた。OVA 投与 48 時間後の肺の炎症性変化については と同様に評価した。

(2) 室内ダスト中の化学物質曝露が不安・学習障害に及ぼす影響

TDCIPPの経口曝露による影響：Sprague-Dawley系ラットから作出された近交系LAA雄ラットを用い、1-3週齢までTDCIPPを強制経口曝露した。実験群は、1) 溶媒を投与したControl群、2) 低用量TDCIPP(2 µg/kg/day)投与群(LTD群)、3) 高用量TDCIPP(250 mg/kg/day)投与群(HTD群)、4) 陽性対照としてFlutamide(50 mg/kg/day)投与群(Flutamide群)の4群を設定した。不安に関する行動の評価として、社会性を伴った遊び行動試験(4-5週齢)と親和性行動試験(6-7週齢)、そして非社会性の高架式十字迷路試験(6週齢)を実施した。学習に関する行動の評価として、Y字迷路試験(9週齢)を実施した。遊び行動試験では同群の同居かつ同性のラットをペアとして用い、10分間のsniffing、chasing、groomingを測定した。親和性行動試験では同群の同居かつ同性の2匹のラット(被験および同居ラット)および同群の非同居かつ同性のラット1匹(非同居ラット)を用い、透明塩化ビニル製チューブに入れた同居・非同居ラットあるいは空チューブを被験ラットに3分間提示したときの接近時間を測定した。高架式十字迷路試験では、2本のopen arm、2本のclosed arm、そしてcenterから構成された十字型の黒色塩化ビニル製の装置を用い、動物が5分間自由に探索した時の各アームの滞在時間等を計測した。Y字迷路試験では、3本のarmとcenterから構成されたY字型の灰色塩化ビニル製の装置を用い、各アームへの侵入回数や滞在時間を計測した。行動実験を実施しない個体を別に用意し、上記の実験群と同じ処置を行った4群を最終曝露日に解剖した。またその前日に糞便を採取した。

TBEPの混餌経口曝露による影響：発達期のWistar-Imamichi雌ラット(3-6週齢)を用いた。TBEPをTDI相当の用量で混餌(2 µg/kg/day、日本クレア)により3週齢から曝露した。加えてTBEPが抗不安薬であるDiazepam(DZP)の作用に与える影響を調べるために、DZP(2 mg/kg)あるいは溶媒を行動試験の30分前に腹腔内投与した。一般的に、DZPは不安を低減させるが、副作用として学習障害や協調運動障害を生じさせることが知られている。従って実験群は、1) 通常飼料と溶媒(Control-Vehicle群)、2) 通常飼料とDZP(Control-DZP群)、3) TBEP混餌飼料と溶媒(TBEP-Vehicle群)、4) TBEP混餌飼料とDZP(TBEP-DZP群)の4群を設定した。不安に関する行動の評価として用いた高架式十字迷路試験(5週齢)では、実験と同様の装置を用いた。動物が5分間自由に探索した時の各アームの滞在時間等を計測した。学習に関する行動の評価として用いた自発的物体再認試験(5-6週齢)では、黒色アクリル製アリーナおよび3種類の異なる物体を使用し、既知物体と新奇物体を探索した時間を計測した。行動試験終了翌日に糞便を採取し、その翌日に解剖を行った。加えて、回腸、結腸における病理組織学的変化はHE染色により定性評価した。

4. 研究成果

(1)- TBEP単独群では、用量に関わらず肺炎症への影響は認められなかった。一方、OVA+TBEP群では、OVA群に比しBALF中の好酸球数(図1)およびリンパ球数、血清中OVA-IgE、IgG₁産生が増加傾向を示した。この結果は、OVA+TBEP-H群でより顕著であったが、いずれもOVA群に対する有意な変化はなかった。肺組織中IL-5およびeotaxinの遺伝子発現は、OVA群に比し有意に上昇した。これより、TBEPの経口曝露は、軽微ではあるがアレルギー性喘息における肺炎症を亢進する可能性が示唆された。糞便中IgA値はいずれの群についても変化は認めなかった。次世代シーケンサー(NGS)による糞便中腸内細菌叢の網羅的解析を実施した結果、門レベルでOVA+TBEP-L群においてBacteroidetes/Firmicutes比がOVA群に比し有意に増加し、用量依存的に低下した(図2)。また、有意な変化ではないが、TBEP単独群でも同様の傾向を認めた。回腸、および結腸の病理組織学的評価では、OVA投与で回腸における炎症細胞浸潤、結腸の粘液細胞過形成を認めたが、TBEP曝露による顕著な変化は観察されなかった。肝臓における生体異物の排泄に係る代謝酵素やトランスポーターの遺伝子発現変動を検討した結果、TBEP-M群において、cyp2b10、cyp3a11、mrp3の有意な低下が観察されたが、その他の群で有意な変化は認められなかった。

(1)- TDCIPP単独群では、用量に関わらず肺炎症への影響は認められなかった。一方、OVA+TDCIPP-H群では、OVA群に比しBALF中の好酸球数およびリンパ球数、血清中OVA-IgE、IgG₁産生が増加傾向を示し、肺組織中IL-5およびRANTESのタンパク発現も上昇を認めたが、いずれも

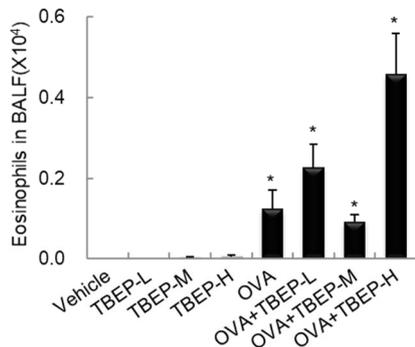


図1. TBEP経口曝露によるBALF中の好酸球数の変化
Data shown are means ± SE, n = 5-6 mice per group; *p < 0.05 vs. Vehicle group

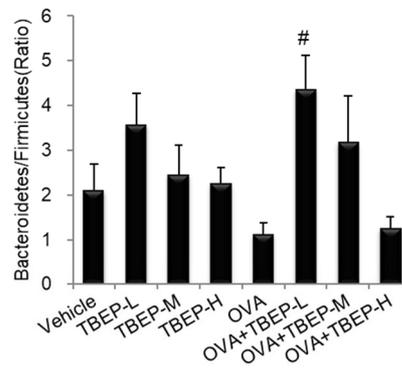


図2. TBEP経口曝露による糞便中腸内細菌叢のBacteroidetes/Firmicutes比の変化
Data shown are means ± SE, n = 5-6 mice per group; #p < 0.05 vs. OVA group

有意な変化ではなかった。これより、TDCIPP の経口曝露は、軽微ではあるがアレルギー性喘息における肺炎症を亢進する可能性が示唆された。回腸、結腸の病理組織学的評価では、TDCIPP 群、OVA+TDCIPP 群で炎症細胞浸潤を認められたが、有意な変化ではなかった。NGS 解析では、門レベルにおける各群の有意な変化は認められなかった。

(1)- TDCIPP、TDCIPP/GG 群では肺における変化は認めなかった。一方、OVA+TDCIPP、OVA+GG、OVA+TDCIPP/GG 群は OVA 群に比し、肺における好酸球性の炎症が亢進する傾向にあり、OVA+TDCIPP/GG 群でより強い傾向を示した。この結果は、OVA-IgE、IgG₁ 産生とも並行していた。回腸、結腸における有意な病理組織学的変化は認められなかった。水溶性繊維であるグァーガムに関しては、グァーガム微粒子の産業曝露による喘息症状の増悪について数報報告されており、アレルゲンとして作用する可能性が指摘されている。今回の検討では、グァーガム単独による変化は認めなかったが、アレルゲンとの共存により病態を亢進する可能性が示唆される結果となり、研究計画時に想定していたアレルギー症状に対する抑制効果は認められなかった。

本研究において、室内ダスト中に多く含まれる化学物質の内、近年臭素系難燃剤の代替物質として使用が増加しているリン系難燃剤 TBEP、および TDCIPP を選択し、アレルギー性喘息への影響、および腸内細菌叢の変化と病態との関連について検討を行った。その結果、TBEP、TDCIPP いずれも、TDI レベルの用量でアレルギー性喘息を悪化させる傾向を認めた。NGS による糞便中腸内細菌叢解析では、TBEP 曝露により、OVA の有無に関わらず、*Bacteroidetes/Firmicutes* 比が低用量群で上昇し、用量依存的に減少する傾向を認めた。また、TDCIPP 曝露でも、軽微ではあるが同様の傾向を認めたことから、これらの化学物質は、低用量でも腸内細菌叢のバランスに変調をきたす可能性が示唆された。既報では、*Bacteroidetes* 属がアレルギー患者で少ないことが知られているが、最も増悪影響を認めた OVA+TBEP-H 群は OVA 群と同程度の割合であり、アレルギー病態と化学物質曝露による腸内細菌叢の変化との間に明確な関連性は見出せなかった。

アレルギー疾患と腸内細菌叢との関連については、数種類の細菌が特定されている¹⁾⁻³⁾。また、動物実験では、抗真菌剤の経口投与によりアレルギー性喘息が悪化し、腸におけるカンジダの増殖と乳酸菌などの一部の細菌の減少が関与するとの報告がある⁴⁾。本研究において、既報の細菌の変動についても確認したが、TBEP、TDCIPP いずれの実験でも検出されなかった。しかし、TBEP 曝露では *Clostridium sensu stricto* 13、*Marvinbryantia* の構成比の変動が病態と並行していた。*Clostridium sensu stricto* 属は食物アレルギー患者の IgE 値と相関性を示すことが報告されている⁵⁾。以上の結果から、低用量の化学物質曝露でも腸内細菌叢のバランスに変化を生じる可能性はあるが、アレルギー病態との関連性については、病態の変化と並行していた細菌の移植や、化学物質曝露した動物の腸内細菌の無菌動物への移植等による検討が必要である。

(2)- 不安に関する行動評価の結果、社会性を伴う遊び行動試験と親和性行動試験、および非社会性の高架式十字迷路試験のいずれにおいても TDCIPP の強制経口曝露による影響は認められなかった。学習に関する Y 字迷路試験の行動評価の結果、TDCIPP の経口曝露による影響は検出されなかった。また、臓器重量や腸内細菌叢解析においても影響がなかった。TDCIPP は様々な作用があると考えられているが⁶⁾、本実験では特に抗アンドロゲン作用に注目し、その陽性対照として Flutamide を使用した。しかしながら、いずれの行動試験においても有意な変化がみられなかった。これは各試験のアンドロゲン作用への依存が低い可能性を示唆する。また NGS による糞便中腸内細菌叢の網羅的解析を実施した結果、門レベルの影響は認められなかった。

(2)- 高架式十字迷路試験における行動観察により、Control-Vehicle 群に対し Control-DZP 群で open arm 滞在時間が有意に長く、DZP 投与による抗不安作用が観察された (図 3)。一方、TBEP-DZP 群では open arm 滞在時間が Control-Vehicle 群、TBEP-Vehicle 群と同程度であった。これより、TBEP の経口曝露が DZP の抗不安作用を妨げる効果があるという可能性が示唆された。また、TBEP-DZP 群では他の群と比較して高架式十字迷路からの落下数が有意に多かったことから、協調運動の障害が認められた (表 1)。協調運動の障害は DZP の副作用の一つとされており⁷⁾、TBEP の経口曝露により DZP の副作用が生じやすくなる可能性が示唆された。自発的物体再認識試験では、TBEP の経口曝露の有無にかかわらず、Vehicle 群では新奇物体に対する選好性 (Discrimination index) が平均的に高く、DZP 群よりも学習・記憶能力が高い傾向を示したが、選好性のばらつきによる個体差の影響により有意差は認められなかった。この個体差の原因の一つとして既知物体に対する学習度合いが異なる可能性があったため、各群の見本試行における物体探索時間の違いや、見本試行の物体探索時間とテスト試行における新奇物体への選好性との相関を調べたが、各群間において有意な探索時間の変化や相関は認められなかった。回腸、結腸の病理組織学的評価では、Control-Vehicle 群以外の 3 群で炎症細胞浸潤が観察されたが、有意な変化ではなかった。肝臓の重量においても、各群間において有意な変化は認められなかった。

本結果は、室内ダスト中に多く含まれる化学物質の一つである TBEP が、抗不安薬として広く使用されている DZP の作用に変化をもたらす可能性を示唆した。DZP の抗不安作用は、主に GABA_A 受容体に作用することで生じると考えられ⁷⁾、また GABA_A 受容体はプロゲステロンの調節を受けている⁸⁾。プロゲステロンが作用する受容体に対して TBEP は何らかの作用を及ぼすことが示されていることから^{6),9)}、TBEP が経口曝露されることにより GABA_A 受容体に作用する DZP の抗不安作用に変化がみられたと考えられる。さらに DZP の副作用の一つである協調運動障害が TBEP の経口曝露により顕著にみられたことから、TDI レベルの TBEP に曝露されたヒトが抗不安薬である DZP を使用した場合、通常よりも抗不安作用が得られにくく、かつ副作用である協調運動障害が生じる可能性が高まることが示唆された。本研究において、TBEP 曝露による腸内細菌叢の変化は認められなかったことから、本動物モデルにおける影響への関与は低いと考えられる。しかし、発達障害と腸内細菌叢の関連については、自閉症をはじめ関心が高まっており、今後一層多種多様化するであろう化学物質曝露による健康影響を理解する上で、腸内細菌叢との関連を考慮することは非常に重要と考えられる。

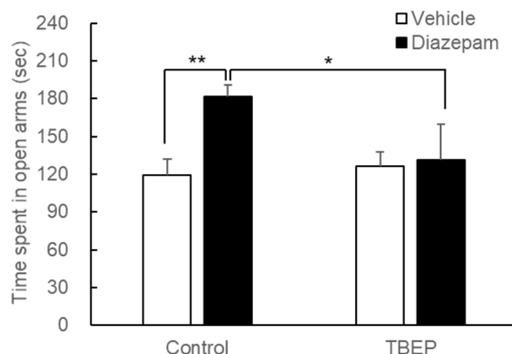


図3. TBEP経口曝露によるopen arm滞在時間の変化
Data shown are means \pm SE, n = 6-12 rats per group.

*; $P < 0.05$, **; $P < 0.01$

表1. TBEP経口曝露と落下数の関連

Group	Fall	
	No	Yes
Control-Vehicle	12	1
Control-DZP	9	3
TBEP-Vehicle	11	0
TBEP-DZP	6*	6*

*; $P < 0.05$

<引用文献>

- 1) Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016 Oct;22(10):1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176.
- 2) Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019 Feb 25;130(4):1483-1492. doi: 10.1172/JCI124610.
- 3) Heul AV, Planer J, Kau AL. The human microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Dec;57(3):350-363. doi: 10.1007/s12016-018-8719-7.
- 4) Kim GY, Udayanga KGS, Totsuka N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE2. *Cell Host Microbe.* 2014 Jan 15;15(1):95-102. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.010.
- 5) Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014 Apr;80(8):2546-54. doi: 10.1128/AEM.00003-14
- 6) Suzuki G, Tue NM, Malarvannan G, et al. Similarities in the endocrine-disrupting potencies of indoor dust and flame retardants by using human osteosarcoma (U2OS) cell-based reporter gene assays. *Environ. Sci. Technol.* 19;47(6), 2898-2908. (2013)
- 7) Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (Valium). *ACS. Chem. Neurosci.* 16;5(4), 253-260. (2014)
- 8) Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, et al. Neurosteroids and GABA_A receptor function. *Trends. Pharmacol. Sci.* 16(9), 295-303. (1995)
- 9) Kojima H, Takeuchi S, Itoh T, et al. In vitro endocrine disruption potential of organophosphate flame retardants via human nuclear receptors. *Toxicology.*, 6;314(1), 76-83. (2013)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 ISOBE Anna, SHIMADA Tsutomu, ABURADA Masaki, YANAGISAWA Rie, SAKAWA Tomoyoshi, NAKAMURA Takahiro, HIMI Toshiyuki, OHTA Ryo, KAWAGUCHI Maiko	4. 巻 81
2. 論文標題 Hatano rats are a suitable metabolic syndrome model for studying feeding behavior, blood pressure levels, and percent body fat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 147 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0342	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 Rie Yanagisawa, Eiko Koike, Tin-Tin Win-Shwe, Maiko Kawaguchi, Hirohisa Takano	4. 巻 -
2. 論文標題 The impact of oral exposure to low-dose tris(2-butoxyethyl)phosphate in allergic asthmatic mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.4001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿部光海、服部達哉、前田侑乃、柳澤利枝、太田亮、川口真以子
2. 発表標題 幼若期Hatanoラットの社会性の獲得・発達の特徴
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kodai Abe, Rie Yanagisawa, Ryo Ohta, Maiko Kawaguchi
2. 発表標題 Suitability of sociality research using Hatano rats
3. 学会等名 Society for Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳澤利枝、小池英子、Tin-Tin-Win-Shwe、高野裕久
2. 発表標題 リン酸トリス(2-ブトキシエチル) の混餌経口曝露がアレルギー性喘息マウスモデルの肺炎症に及ぼす影響
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	川口 真以子 (KAWAGUCHI MAIKO) (30409388)	明治大学・農学部・専任准教授 (32682)	
研究分担者	嶋田 努 (SHIMADA TSUTOMU) (90409384)	金沢大学・附属病院・准教授 (13301)	
連携研究者	小池 英子 (KOIKE EIKO) (60353538)	国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・室長 (82101)	
連携研究者	畠山 太一 (HATAKEYAMA TAICHI) (20867353)	明治大学・研究・知財戦略機構(生田)・研究推進員(ポスト・ドクター) (32682)	