

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01354

研究課題名(和文) 自閉症動物モデルを用いた遅発性神経回路障害形成機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of delayed neuronal developmental disorder using ASD model animals

研究代表者

吉田 祥子 (Yoshida, Sachiko)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：40222393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症または神経変性誘発が疑われる化学物質である、バルプロ酸(VPA)、トリコスタチンA(TSA)、クロルピリホス(CPF)、リポポリサッカライド(LPS)、グリホサート(GLY)を胎生期ラットに曝露し、VPA、TSAで神経死の過剰抑制、CPF、LPS、GLYで過剰神経死を観察した。神経死は炎症性サイトカイン発現と相関があり、特にGLYでは発達依存的にサイトカインの上昇が見られた。同時に現れる小脳褶曲の変化は別の機序を持つことが示唆された。VPA曝露動物の行動はADHD様、GLY曝露動物はASD様を示した。VPA曝露へのオキシトシンの投与、GLY曝露への酪酸投与で神経発達異常が軽減した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症などの発達神経障害は近年増加の傾向があり、社会問題として捉えられている。最近になり、これらが小脳の病変であること、胎生期の化学物質曝露やストレスが影響することが知られてきた。本研究では化学物質誘発性の遅発性神経障害ラットを作成し、化学物質が神経死、あるいは発達過程で削除されるはずの神経の過剰生存を引き起こす機序について研究を進めた。化学物質の作用の特性を知ること、神経障害を回復させる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the delayed neurodegeneration effects of embryonic administration of valproate (VPA), trichostatin A (TSA), Chlorpyrifos (CPF), lipopolysaccharide (LPS) and glyphosate (GLY) which are candidates of inducers for ASD or neuronal disorders. VPA- and TSA-admin. offspring showed the suppression of programmed cell death, while CPF-, LPS- and GLY-ones showed extra neuronal death in developing cerebellar cortex. This enhancement or suppression of neuronal cell death was deeply related to the increase or decrease of inflammatory cytokines, respectively. GLY-admin. offspring showed a transient increase of inflammatory cytokines. VPA-, TSA- and LPS-admin. offspring showed extra foldings of cerebellar lobules. The behavior of VPA-admin. offspring was similar to ADHD, whereas the behavior of GLY-admin. ones was similar to ASD. Postnatal oxytocin administration to VPA-admin. offspring or butyrate administration to GLY-admin. ones reduced their neuronal degeneration.

研究分野：神経科学

キーワード：発達神経障害 動物モデル 小脳 バルプロ酸 グリホサート ミクログリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小脳は、脳の皮質形成のモデル系として長く研究され、解剖学的、電気生理学的、組織化学的知見が十分に蓄積された研究対象である。申請者が作用スペクトルの異なる HDAC 阻害剤が小脳発生に及ぼす影響を観察したところ、一部の HDAC 阻害剤が GABA および ATP の高い放出を引き起こすこと、単離グリア細胞の増殖を刺激し、成熟アストログリアへの分化を抑制することを観察した。これらの結果は HDAC 阻害剤が小脳神経細胞の内部状態にとどまらず小脳全体の構造に影響することを示唆した。HDAC 阻害剤であり自閉症を誘発することが知られているバルプロ酸ナトリウム(VPA)投与動物において、生後3週目に過剰な小脳皮質が形成されることが観察された。この皮質過剰形成は投与量に依存したが、他種の HDAC 阻害剤である MS-275 投与では観察されなかった。一方、薬理作用の全く異なる自閉症誘発性の物質であるクロルピリホス(CPF)では VPA と同様に皮質の過剰形成が観察され、自閉症の誘発と小脳皮質の過剰形成は相関があることが示唆された。

近年、自閉症の主たる神経変性は小脳で発生していることが示唆されている。申請者が小脳皮質過剰形成を観察した V 葉から VII 葉は情動や認知を司ることも知られてきた。皮質の過剰形成は、V-VI 間で観察され、自閉症と深く関係することが示唆される。過剰形成した皮質では、未熟なプルキンエ細胞が多く分布していた。さらに VPA 投与動物では皮質の過剰形成部位を中心に顆粒細胞の遊走が止まって外顆粒層(EGL)及び分子層(ML)に留まることが観察された。増殖の異常は観察されず、遊走異常であることが示唆された。顆粒細胞の遊走異常は、胎児期のストレスや栄養障害でも報告されており、神経栄養因子 BDNF の減少が一因ではないかと示唆されている。ヒトの自閉症でも、血清中の神経栄養因子 BDNF が減少することが以前より報告されている。Ben-Ari らは、GABA 抑制性を誘導するブメタニドの投与によるヒト自閉症の治療を開始している。ヒト自閉症小脳で IL-6 が増加する報告もあり、Wang らは抗アレルギー薬ラパマイシンの投与によってヒト自閉症症状の改善を報告している。

2. 研究の目的

本研究では、自閉症・神経疾患誘発動物モデルを用い、胎児期の化学物質やストレスが引き起こすエピジェネティックな変化と、それが神経回路形成の異常に至るメカニズムを解明する。あわせて自閉症状態の小脳構造を回復させる方法について検討する。

目的1として、化学物質が BDNF の放出減少を引き起こして顆粒細胞の遊走阻害にいたる機序を研究した。目的2として、化学物質誘発性自閉症モデルの小脳で発生しているエピジェネティック変異を明らかにすることを試みた。目的3として、自閉症・神経変性を誘発した状態からの回復モデルを検証した。自閉症・発達障害罹患者の増加に伴い、ラパマイシン法、オキシトシン点鼻法などが提案されており、新規回復法を含め検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 作用スペクトルの異なる自閉症誘発化学物質、および神経変性誘発が疑われる化学物質である、VPA、トリコスタチン(TSA)、CPF、リポポリサッカライド(LPS、細菌毒)、グリホサート(GLY、除草剤)を胎生期に投与したモデル動物を作成し、投与時期依存性、投与量依存性、出生仔の神経発達の観察を行った。

(2) これらの薬物曝露動物について、BDNF 量の変化、炎症性サイトカイン発現量の変化を測定した。

(3) これらの薬物曝露動物について、行動の変化を観察した。

(4) これらの薬物曝露動物から小脳グリア細胞を調整し、培養し、超音波顕微鏡による3D観察および細胞学的変化を観察した。

(5) 自閉症・発達障害からの回復法を検討するために、オキシトシン経口投与、および酪酸経口投与を試みた。

4. 研究成果

(1) VPA 投与による小脳の構造変化は、胎生15日以前の投与で著しいが胎生13日以前の投与では出産に至らないことも多く、小脳の変化を指標とするならば胎生15日の投与が適切だった。TSA 投与、LPS 投与で小脳褶曲の変化が観察された一方、CPF、GLY 投与では構造変化は観察されなかった。VPA 投与動物ではプルキンエ細胞の過剰生存(プログラム神経死の抑制)が観察されており、TSA でも観察された。これらでは小脳内のミクログリア数が少なくなっていた。LPS、CPF、GLY 投与ではプルキンエ細胞が過剰に減少しており、ミクログリアの活性化が見られた。プルキンエ細胞の過剰生存には HDAC 阻害作用が関与していることが示唆されるが、小脳褶曲の機序とは完全には一致しないことが示された。

(2) VPA 投与動物について、発達期小脳の BDNF 量、Reelin 発現量、グルタミン酸の反応の変化を比較したところ、Reelin の過剰発現とグルタミン酸の反応伝搬時間の縮小が見られた。一方、予想された BDNF の変化は見られなかった。出生直後の炎症性サイトカイン発現量は、LPS 投与動物では IL-1b、iNOS とともに上昇、VPA では減少、GLY では変化なしとなった。GLY 投与動物は生後2週間でミクログリア増加を示すため、生後のサイトカイン量変化を見たところ、生後5日で IL-1b の一過性増加、生後2週で iNOS の増加が見られ、発達依存的な神経炎症が示唆された。

(3) 生後 2 日の化学物質曝露ラット小脳 細胞をグリア選択培地で培養したところ、LPS、VPA、GLY のいずれでも対照動物に比べて細胞増殖の抑制が観察された。このうち対照動物と VPA では、主にアストロサイトが分布したが、LPS と GLY 曝露動物では主にミクログリアが培養された。超音波顕微鏡による細胞 3D 観察で、ミクログリアがアストロサイトを捕食するような像が観察された。

(4) VPA 投与動物の生後 6 週の行動は、自閉症よりも過剰な反応を示す ADHD 型の傾向が強く現れた。GLY 投与動物の行動はフリーズが強く新規環境を回避し、自閉症、もしくは不安症の傾向が強く現れた。(5) 胎生期に VPA を投与した動物に、生後 1 週間オキシトシンを経口投与したところ、プルキンエ細胞の過剰な生存が抑制され、樹状突起伸長の速度が対照動物に近いものとなった。しかし、小脳褶曲の異常は解消されず、神経細胞発達と褶曲異常には異なる機序があることが示唆される。

GLY 投与動物の過剰な神経細胞死に対し、HDAC 阻害剤の VPA が炎症性サイトカイン抑制を行なったことから、同じ HDAC 阻害作用を持つ酪酸を生後 1 週間経口投与したところ、プルキンエ細胞死が抑制された。ミクログリア の増加は変化が見られず、ミクログリア が攻撃型の M1 から保護型の M2 に変化したのではないかと考察した。これらの発達神経障害からの回復の試行は、神経死を伴う、またはプログラム神経死を抑制する、の、いずれが原因となる発達神経障害が見極めることで、回復方法を適切に設計できる可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamada S., Kubo Y, Yamazaki D, Sekino Y, Nomura Y, Yoshida Y, Kanda Y	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Tributyltin Inhibits Neural Induction of Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30615-2	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 RH Rahayu, K Takanashi, Tiong, I Seviaryna, R Maev, K Kobayashi, N Hozumi, S Yoshida	4. 巻 57
2. 論文標題 Reaction assessment of cultured breast cancer cells exposed to anti-cancerous agents by means of micro-scale acoustic impedance profile	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07LF26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.57.07LF26	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 該当する
1. 著者名 Nomura Y, Davey K, Pehme PM, Finik J, Glover V, Zhang W, Haung M, Buthmann J, Dana K, Yoshida SC, Tsuchiya KJ, Li XB, Ham J.	4. 巻 40(2)
2. 論文標題 Influence of in-utero exposure to maternal depression and natural disaster-related stress on infant temperament at 6 months: The children of Superstorm Sandy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infant Ment Health J.	6. 最初と最後の頁 204-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/imhj.21766.	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 該当する
1. 著者名 Yukiko Fueta, Yuko Sekino, Sachiko Yoshida, Yasunari Kanda, Susumu Ueno	4. 巻 65
2. 論文標題 Prenatal exposure to valproic acid alters the development of excitability in the postnatal rat hippocampus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroToxicology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.neuro.2018.01.001	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 -

1. 著者名 Wei Zhang, Qian Li, Maya Deysenroth, Luca Lambertini, Jackie Finik, Jacob Ham, Yongling Huang, Kenji J Tsuchiya, Patricia Pehme, Jessica Buthmann, Sachiko Yoshida, Jia Chen, Yoko Nomura	4. 巻 30 (4)
2. 論文標題 Timing of Prenatal Exposure to Trauma and Altered Placental Expressions of HPA- Axis Genes and Genes Driving Neurodevelopment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1111/jne. 12581	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 該当する

1. 著者名 M. Ohkuma, M. Kaneda, S. Yoshida, A. Fukuda, E. Miyachi	4. 巻 S0168-0102(17)
2. 論文標題 Optical measurement of glutamate in slice preparations of the mouse retina	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 30544-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neures.2018.03.001.	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 -

1. 著者名 Hozumi N, Yoshida S, Kobayashi K.	4. 巻 99
2. 論文標題 Three-dimensional acoustic impedance mapping of cultured biological cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 105966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultras.2019.105966.	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 -

1. 著者名 TKS Tiong, TW Chean, H Yamada, K Takahashi, N Hozumi, K Kobayashi, S Yoshida	4. 巻 56
2. 論文標題 Effects of anticancer drugs on glia-glioma brain tumor model characterized by acoustic impedance microscopy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07JF15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.7567/jjap.56.07jf15	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 -

1. 著者名 K Takanashi, M Washiya, K Ota, S Yoshida, N Hozumi, K Kobayashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Quantitative evaluation method for differentiation of C2C12 myoblasts by ultrasonic microscopy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07JF11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI10.7567/JJAP.56.07JF11	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 -

1. 著者名 Tan Wei Chean, Naohiro Hozum, Sachiko Yoshida, K Kobayashi, Yuki Ogura	4. 巻 56
2. 論文標題 Mutual conversion between B-mode image and acoustic impedance image	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 07JF18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI10.7567/JJAP.56.07JF18	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 -

1. 著者名 Hayashi MK, Nishioka T, Shimizu H, Takahashi K, Kakegawa W, Mikami T, Hirayama Y, Koizumi S, Yoshida S, Yuzaki M, Tammi M, Sekino Y, Kaibuchi K, Shigemoto-Mogami Y, Yasui M, Sato K.	4. 巻 150(3)
2. 論文標題 Hyaluronan synthesis supports glutamate transporter activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurochem.	6. 最初と最後の頁 249-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14791.	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 -

1. 著者名 仲田しずか, 東山まりん, 居森厚志, Inna Seviaryna, Roman Maev, 穂積直裕, 吉田祥子	4. 巻 119(45)
2. 論文標題 3D音響インピーダンス顕微鏡観察のための皮膚ファントム試料の作製	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEICE technical report	6. 最初と最後の頁 27-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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23件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Yoshida S., Fueta Y., Ueno S., Sekino Y., Nomura Y., Kanda Y.
2. 発表標題 Developmental neurotoxicity and immune abnormality of in-utero exposure of environmental materials and stress on rat animal model
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kana Miyamoto, Ken Futagami, Thomas Tiong Kwon Soon, Yuu Hirose, Jianzhong Hu, Yoko Nomura, Yasunari Kanda, Sachiko Yoshida
2. 発表標題 Alteration of gut microbiota and cerebellar structures in Glyphosate-exposure rat
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tiong TKS, Sato S, Miyamoto K, Hirose Y, Kanda Y, Yoshida S.
2. 発表標題 Altered gut flora and cerebellar development abnormalities in VPA rat model of ASD
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Yoshida, S. Iwamoto, Y. Fueta, S. Ueno, Y. Sekino, Y. Nomura, Y. Kanda
2. 発表標題 The malformation of Purkinje cells becomes the sensing tool for developmental neurotoxicity; its potential and limitation
3. 学会等名 EUROTOX 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishikawa Chihiro, Sato Kaoru, Sekino Yuko, Hozumi Naohiro, Kanda Yasunari, Yoko Nomura, Yoshida Sachiko
2. 発表標題 Autistic neuronal differentiation factors derived from astrocyte and microglia: Variant differentiation of cultured neurosphere in Valproate-treated glia-conditioned medium
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thomas Tiong Kwong Soon, Rahma Rahayu Hutami, Kyouichi Takanashi, Naohiro Hozumi, Sachiko Yoshida, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 Non-invasive intracellular observation of cancer cells associated with proliferation
3. 学会等名 2018 IEEE IUS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sachiko Yoshida, Naohiro Hozumi, Yukiko Fueta, Susumu Ueno, Yoko Sekino, Yasunari Kanda
2. 発表標題 Microglia activation related to neuronal malformation in developing cerebellar cortex of drug-induced autistic model rat
3. 学会等名 Keystone symposia:New Frontiers in Neuroinflammation: What Happens When CNS and Periphery Meet? (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Yoshida , K. Ikai, S. Nakajima, Y. Fueta, S. Ueno, N. Hozumi, Y. Sekino, Y. Kanda
2. 発表標題 Recovery effects with bumetanide or oxytocin administration in developing cerebellar cortex of drug-induced autistic model rat
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshida, S. Fueta, Y Ueno, S Hozumi, N Sekino, Y Kanda, Y
2. 発表標題 Structural and functional alteration of developing rat cerebellum by administration of autism-inducing drugs
3. 学会等名 10th DOHaD world congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田 祥子
2. 発表標題 Structural and functional alteration of developing rat cerebellum by administration of autism-inducing developing neurotoxins
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩本 早起、富田達郎、中嶋さりい、笛田 由紀子、上野晋、関野裕子、R Maev、穂積直裕、吉田祥子
2. 発表標題 成熟した自閉症モデルラットにおける小脳構造の成熟依存的変化
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三上 哲理、笛田 由紀子、上野 晋、関野 祐子、諫田 泰成、穂積 直裕、吉田 祥子
2. 発表標題 Alteration of neurotransmitter release in cerebellar cortex of Valproate-administrated Autistic model rat
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮本 佳菜, 三上 哲理, 笛田 由紀子, 上野 晋, 関野 祐子, 諫田 泰成, 穂積 直裕, 吉田 祥子
2. 発表標題 Alteration of GABA release in developing cerebellar cortex of VPA-administrated autistic model rat
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 TKS Tiong, C Nishikawa, Y Fueta, S Ueno, Y Sekino, Y Kanda, Y Nomura, S Yoshida
2. 発表標題 Altered gut microbiota observed in valproate-administrated autistic model rats
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚暖子; 常本和伸; 諫田泰成; 吉田祥子
2. 発表標題 胎児期のLPS曝露がラットの小脳発達に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会 第5回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Futagami K, Lin HY, Nomura Y, Kanda Y, Hozumi N, Yoshida S.
2. 発表標題 Potentiation of developmental neurotoxicity of broad-applied herbicide, Glyphosate.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsufusa R, Kanda Y, Yoshida S.
2. 発表標題 Behavioral alteration of chemical-induced autistic model rat and its neuronal mechanism.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto K, Tiong TKS, Sato S, Nomura Y, Kanda Y, Yoshida S.
2. 発表標題 Alteration of cerebellar developmental structures and metabolic condition in prenatal famine rat.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukushima M, Nishikawa C, Nomura Y, Fueta Y, Ueno S, Sekino Y, Kanda Y, Yoshida S.
2. 発表標題 Glial modification in developing VPA-induced ASD model rat cerebellum.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Ohtsuka; N Asai; Tiong TKS; Y Kanda; S Yoshida.
2. 発表標題 Developmental abnormality induced LPS, bacteria-derived inflammatory agent in rat cerebellar cortex.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲田しずか; 東山まりん; 居森厚志; イナ セビヤリワ; ローマン マイフ; 穂積直裕; 吉田祥子
2. 発表標題 D音響インピーダンス顕微鏡観察のための皮膚ファントム試料の作製
3. 学会等名 超音波研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida S. Nomura . Kanda Y.
2. 発表標題 Developmental neurotoxicity and immune abnormality of in-utero food-restriction on rat animal model.
3. 学会等名 World Congress on Inflammation 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida S. Fukushima M. Kanda Y.
2. 発表標題 The epigenetic change of granule cell precursors causes excess folding of cerebellar lobules to induce ASD-like malformation.
3. 学会等名 EMBL Symposium: Metabolism Meets Epigenetics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 超音波測定方法、超音波測定プログラム、及び超音波測定装置	発明者 上田有紀、穂積直裕、吉田祥子、小林和人、原祐輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願SS2018-133	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	穂積 直裕 (Hozumi Haohiro) (30314090)	豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 (13904)	
研究 協力者	諫田 泰成 (Kanda Yasunari)		
研究 協力者	野村 容子 (Nomura Yoko)		