

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02341

研究課題名（和文）DNAメチル化制御の破綻に着目した脳発達リスク評価法の開発研究

研究課題名（英文）Development of risk assessment method on brain development focusing on aberrant regulation of DNA methylation

研究代表者

渋谷 淳（Shibutani, Makoto）

東京農工大学・（連合）農学研究科（研究院）・卓越教授

研究者番号：20311392

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：In vivo発達神経毒性の不可逆影響の指標分子を獲得するために、不可逆影響が既知の3つの異なる脳発達障害物質を発達期曝露して神経新生障害を誘発したラットの海馬歯状回で、プロモーター領域の過メチル化と遺伝子発現低下を示す遺伝子の次世代シーケンス解析を実施した。獲得候補遺伝子についてメチル化と発現の検証解析の結果、計8遺伝子が得られ、その中で免疫組織化学的に不可逆的に陽性細胞が減少するNeurograninを見出した。また、ヒトで重要な脳発達障害物質についてラットを用いた発達期曝露及び一般毒性試験の枠組みでの28日間反復投与による海馬神経新生障害の標的性および機序を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までに確立してきた既知の神経新生指標を用いた神経新生障害評価系に加え、メチル化に端を発する不可逆的な発達神経毒性を検出可能なバイオマーカーを獲得したことにより、病理発生を基盤とする評価法の体系化に資する情報が得られた。更に、一般毒性試験の枠組みでの検出性の証明により、発達神経毒性の簡便な不可逆影響スクリーニングが可能となり、新たなスクリーニング試験ガイドラインの策定のみならず、今後の化学物質管理の高度化に資する。

また、ヒト重要脳発達障害物質について、発達神経毒性ガイドラインに準拠した曝露により、不可逆性を含む発達神経毒性が明らかとなり、リスク評価資料としての活用が期待される。

研究成果の概要（英文）：To acquire in vivo biomarkers for irreversible developmental neurotoxicity, next-generation sequencing analysis of genes showing promoter hypermethylation and transcript-level downregulation was performed in the hippocampal dentate gyrus of rats irreversibly disrupting neurogenesis after developmental exposure to three different irreversible developmental neurotoxicants. A total of eight genes were obtained by means of the validation analysis in terms of methylation and gene expression of the obtained candidate genes, and neurogranin, which irreversibly reduced immunoreactive cell number, was identified. In addition, we clarified the toxicity targets and mechanisms of disruptive neurogenesis caused by developmental exposure and repeated postpubertal treatment of developmental neurotoxicants critically important in humans using rats.

研究分野：病態獣医学研究分野

キーワード：In vivo発達神経毒性試験法 化学物質リスク 海馬神経新生 DNAメチル化異常 簡易スクリーニング法

### 1. 研究開始当初の背景

ほ乳類の脳には生後に始まる神経新生を行う特有の構造が知られている。その内、記憶形成や抗うつ作用を担う海馬歯状回は最も活発であり、顆粒細胞系譜の自己複製をはじめ、増殖、分化、成熟等の神経発達の全ての過程を含み、これらは GABA 性介在ニューロン等、様々な外部入力により制御されている (Kempermann *et al.*, 2015; 図 1)。脳発達障害モデルで海馬の神経新生に破綻を招くことから (Seo *et al.*, 2013)、神経新生障害指標に着目した発達神経障害の毒性評価は理に適っている (Shibutani, 2015)。

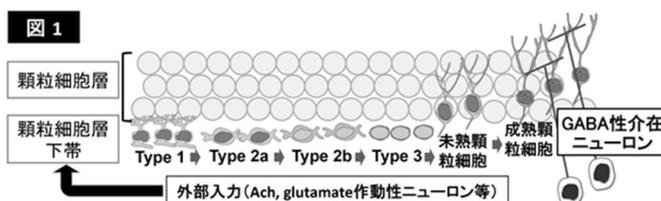


図 1 海馬歯状回における神経新生の概要

環境化学物質の曝露は脳発達障害の要因となる。また、発達期の神経毒

性は成熟後の不可逆影響が懸念されるため、化学物質リスク評価上の重要度が高い。近年、幹細胞に対するエピゲノム毒性の存在が指摘されてきており (Sanosaka *et al.*, 2017)、発達期の曝露による生後の神経幹細胞の神経新生障害と、それに起因した学習・記憶機能異常が報告されている (Juliandi *et al.*, 2015)。神経幹細胞の遺伝子にゲノムのメチル化などのエピゲノム変化が生じると、その変化は娘細胞に受け継がれるため、正常な分化に必要な遺伝子発現が起こらず、生後の脳の高次機能に不可逆的な影響を及ぼす可能性がある。研究代表者らも、塩化マンガン (Mn) の発達期曝露により F1 マウスの海馬神経新生障害が成熟後も持続することを見出した (Wang *et al.*, 2012)。そこでゲノムのメチル化変動について網羅的解析を実施したところ、過メチル化による発現の下方制御が成熟後まで持続する遺伝子を見出している (Wang *et al.*, 2013)。以上より、神経新生とその制御系を対象とした網羅的なメチル化解析によって、不可逆的影響を与える分子機序を明らかにできる可能性が高いと考えられる。

本研究では、神経新生現象に着目して最終的には 28 日間反復投与試験などの一般毒性試験の枠組みで不可逆影響検出を可能とする脳発達リスク評価法の構築を目指す。現在までの検索で、成熟神経に対して脱髄や軸索末端傷害を誘発する神経毒性物質は、発達期曝露と一般毒性試験系曝露による神経新生障害パターンが同じであったのに対して (Akane *et al.*, 2014, 2013)、発達神経毒性物質では、曝露時期が異なることで神経新生障害パターンに違いの生じる場合のあることが判明した (Watanabe *et al.*, 2017)。この原因として、発達期では成熟期に比べて神経新生が活発であることが考えられ、それがエピゲノムの反応性に違いを与えている可能性がある。実際、前述した塩化 Mn は一般毒性試験系曝露によって生じる神経新生障害パターンが発達期曝露例と変わらないものの、Pvalb 発現の低下に発達期曝露で検出された様なメチル化変動の関与が見出されていない (Kikuchihara *et al.*, 2015)。また、既存の神経細胞指標の検索では、一般毒性試験の曝露終了時には回復期間を設けない限り不可逆性評価ができない。そのため、一般毒性試験に外挿するためには、発達期曝露の系で得られた不可逆影響の分子指標について一般毒性試験の系で発現やメチル化の変動を検証する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、神経新生を構成する一連の過程に着目した、不可逆障害に関する発達神経毒性評価法の確立が目的である。神経新生のエピゲノム毒性に関する網羅的手法を用いた責任分子の同定を基盤とする発達神経毒性評価に関する開発研究は他に類がない。本研究では、影響が持続する可能性のあるメチル化変動に着目した、神経新生に関わる遺伝子発現プログラムの破綻に関する網羅的分子探索が特色となる。神経新生を構成する現象やメカニズムに対する反応性を包括的に検証することで、影響の不可逆性を与える分子機序解明を基盤とした発達神経障害指標を見出す可能性が高い。また、ヒトに不可逆影響が懸念されている重要脳発達障害物質に対する反応性を検証するため、普遍性の高い評価法の体系化が期待できる。更に、簡易スクリーニング法の構築を目標とした試験系の整備を図るため、高次試験実施の判断や高次試験に代わる試験としての指針を提言でき、本邦での化学物質管理体系のリスク評価の枠組みに将来的に取り入れられる可能性が高い。

### 3. 研究の方法

#### (1) エピゲノム変動遺伝子の探索

既に体系化している神経新生指標の免疫組織学的解析で不可逆影響を確認済みの神経新生障害物質 (不可逆影響既知物質: プロピルチオウラシル (PTU)、バルプロ酸 (VPA)、グリシドール (GLY)) を OECD TG426 に従い、妊娠ラットに妊娠 6 日目から出産後 21 日目まで母動物に飲水投与にて曝露した。それぞれの群の雄児動物について生後 21 日目 (PND 21) および 77 日目 (PND 77) に解剖し、遺伝子解析用の動物については全脳を採取しメタカーン液で固定した後に海馬歯状回を直径 1 mm の生検トレパンを用いてくり抜き採材し、total RNA および genome DNA を抽出した。免疫組織化学解析用の動物についてはパラホルムアルデヒド液による灌流固定を行った。

PND 21 の雄児動物における海馬歯状回において転写制御がメチル化異常を介して破綻する遺伝子を RNA 発現解析 (RNA-seq) およびプロモーターのメチル化変動解析 (Methyl-seq) により網羅的に検索した。また、上記解析にて変動が認められた遺伝子について、PND 21 および PND 77 (成熟後) の雄児動物における遺伝子発現変動を qRT-PCR により、プロモーター領域における DNA メチル化の状態をメチル化特異的高解像度融解曲線法 (MS-HRM) により検証解析した。得られた候補分子について、免疫組織化学染色 (IHC) により分子発現の分布変動を確認した。

## (2) ヒト重要脳発達障害物質の発達期曝露による神経新生影響の探索

ヒトにおける重要脳発達障害物質であるエタノール (EtOH)、酢酸鉛 (PbAc)、塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>) を妊娠ラットに妊娠 6 日目から出産後 21 日目の期間飲水中に混合し投与を行い、PND 21 および PND 77 における雄児動物の脳採材を (1) と同様に実施した。海馬歯状回の顆粒細胞下帯における顆粒細胞系譜の変動や増殖性、アポトーシスを各種分子マーカー (GFAP, SOX2, TBR2, DCX, TUBB3, NeuN, PCNA など) を用いた IHC および TUNEL アッセイを用いて評価するとともに、顆粒細胞層に分布する最初期遺伝子 (ARC, FOS, COX2 など) 陽性細胞の定量解析を IHC にて実施した。また歯状回門に分布する GABA 性介在ニューロン・アストロサイト・ミクログリアの変動について IHC (RELN, CALB2, SST, PVALB, GFAP, IBA1 など) を実施し、定量解析を行った。また、神経新生に関わる各種遺伝子の発現について、qRT-PCR を用いて解析を行った。

## (3) ヒト重要脳発達障害物質の一般毒性試験に従った曝露による神経新生影響の探索

ヒトにおける重要脳発達障害物質であるエタノール (EtOH)、酢酸鉛 (PbAc)、塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>) を 5 週齢の雄ラットに 28 日間飲水中に混合し投与を行い、海馬神経新生に対する影響の評価を (2) と同様に実施した。

## 4. 研究成果

### (1) エピゲノム変動遺伝子の探索

PTU, VPA, GLY の発達期曝露により、PND 21 の雄児動物における海馬歯状回で発現低下かつプロモーターの過メチル化が起こっていた遺伝子について網羅的遺伝子発現解析を RNA-seq 及び Methyl-seq により実施したところ、PTU, VPA, GLY でそれぞれ 1220, 429, 805 遺伝子が得られた (図 2A)。また、その中から DAVID による functional annotation を実施し中枢神経系に関連した遺伝子を抽出したところ、PTU, VPA, GLY でそれぞれ 249, 81, 183 遺伝子が得られた (図 2B)。

網羅的遺伝子解析の結果から発現低下及びプロモーター過メチル化を示した遺伝子について、qRT-PCR により遺伝子発現の検証解析を実施した結果、幹細胞維持、神経新生、分化に関連する遺伝子のうち PND 21 では PTU, VPA, GLY でそれぞれ 39, 7, 23 遺伝子が得られた。PND 77 では PTU, VPA でそれぞれ 12, 3 遺伝子が得られ、GLY では発現低下した遺伝子は得られなかった。シナプス可塑性、神経伝達物質関連遺伝子について遺伝子発現の検証解析を実施した結果、PND 21 で PTU, GLY でそれぞれ 21, 10 遺伝子の発現低下が認められ、PND 77 では PTU, GLY でそれぞれ 9, 1 遺伝子が得られ、VPA では発現低下した遺伝子は得られなかった。発現低下遺伝子について、MS-HRM によるプロモーターメチル化の検証を実施した結果、PND 21 で過メチル化を確認できた遺伝子として、PTU では *Agtppb1*, *Cpne6*, *Cyp46a1*, *Jph3*, *Kcnj6*, *Scn1b*, *Shisa7* の計 7 遺伝子、GLY では *Nrgn* の 1 遺伝子が得られた (図 3)。また、PND 77 で過メチル化が持続した遺伝子として、PTU では *Agtppb1*, *Cpne6*, *Scn1b*, *Shisa7* の計 4 遺伝子が得られた (図 3)。

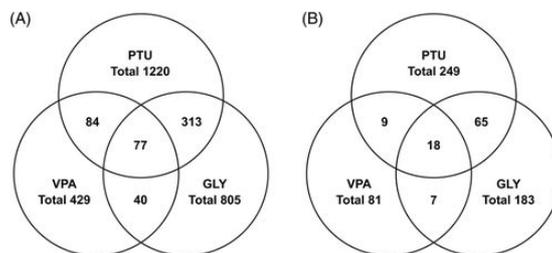


図 2 RNA-seq および Methyl-seq により発現低下及びプロモーター過メチル化が認められた遺伝子群

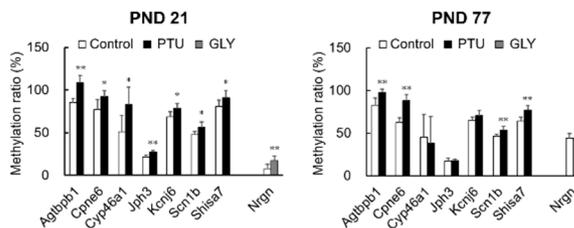


図 3 MS-HRM によるプロモーターメチル化の検証結果

検証解析により遺伝子発現低下とプロモーター過メチル化が確認された遺伝子について、IHCによる候補分子陽性細胞の分布を解析した結果、Neurogranin について、海馬歯状回の顆粒細胞層の腹面において、PND 21, PND 77 とともに GLY 曝露による陽性細胞の減少が確認された(図 4A)。また、CYP46A1 について、海馬歯状回門において、PND 21 において PTU 曝露による陽性細胞の増加が確認されたものの、PND 77 においては PTU 曝露による陽性細胞の変動は確認されなかった(図 4B)。

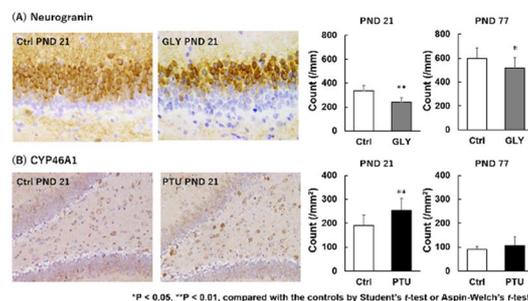


図 4 IHC による海馬歯状回の陽性細胞の比較

## (2) ヒト重要脳発達障害物質の発達期曝露による神経新生影響の探索

### EtOH

発達期曝露により、離乳時に海馬歯状回の顆粒細胞系譜のうち type-3 神経前駆細胞が減少した一方、type-2a 神経前駆細胞および細胞増殖指標が増加した。海馬歯状回門においてはアストロサイトや活性型ミクログリアが増加し、神経炎症の発生が示唆された。また、calretinin および somatostatin 陽性 GABA 性介在ニューロンが増加し、これらが代償的な type-2a 神経前駆細胞の増加に寄与していることが示唆された。成熟後においては活性型ミクログリアの増加を見出し、持続的な神経炎症が認められた。また、顆粒細胞層におけるシナプス可塑性関連分子発現細胞が減少し、これには AMPA 型グルタミン酸受容体の減少が関与していることが示唆された。

### PbAc

発達期曝露により、歯状回門のグリア細胞において離乳時から成熟後まで持続する metallothionein-1, II 陽性細胞が増加し、成熟後にはアストロサイト及びミクログリアが増加した。また、酸化ストレス関連遺伝子の発現が増加し、metallothionein の増加は鉛の脳内蓄積による酸化ストレスに対する保護的な反応であることが示唆された。離乳時に海馬歯状回の顆粒細胞系譜のうち type-3 神経前駆細胞が減少した一方、type-2a および -2b 神経前駆細胞が増加し、type-3 神経前駆細胞への分化阻害が示唆された。海馬歯状回門においては somatostatin 陽性 GABA 性介在ニューロンが増加し、それには BDNF-TrkB シグナルの増加の関与が示唆された。成熟後においては顆粒細胞系譜のうち未熟顆粒細胞が増加し、歯状回門における calretinin 陽性 GABA 性介在ニューロンの増加の関与が示唆された。

### AlCl<sub>3</sub>

ラットへの発達期曝露により、マウスへの発達期曝露同様に離乳時において type-2b 神経前駆細胞が増加したが、成熟後には回復していた。また、CALB1 陽性 GABA 性介在ニューロンの増加傾向を認めた。しかしながら、マウスで認められた離乳時から成熟後まで持続する type-1 神経幹細胞の減少や reelin 陽性 GABA 性介在ニューロンの減少、および離乳時におけるアポトーシスや type-3 神経前駆細胞、PVALB 陽性 GABA 性介在ニューロンの増加は認められなかった。

## (3) ヒト重要脳発達障害物質の一般毒性試験に従った曝露による神経新生影響の探索

### EtOH

28 日間の反復経口曝露により、顆粒細胞系譜において発達期曝露での離乳時の type-2a 神経前駆細胞の増加と対照的に、type-1 神経幹細胞および type-2a 神経前駆細胞が減少した。また、海馬歯状回門における parvalbumin 陽性の GABA 性介在ニューロンが増数し、このシグナル増加が type-1 神経幹細胞の自己複製および type-2a 神経前駆細胞への分化の抑制に寄与している可能性が示唆された。また、発達期曝露における成熟後同様にシナプス可塑性低下を示唆する c-FOS 陽性細胞の減少を認めた。

### PbAc

28 日間の反復経口曝露により、顆粒細胞系譜において発達期曝露での離乳時の type-2a, -2b 神経前駆細胞の増加とは対照的に、type-2b 神経前駆細胞が減少した。また、未熟及び成熟顆粒細胞が増加し、顆粒細胞層においてはシナプス可塑性に関連して ARC 陽性細胞が増加した。海馬歯状回門においても発達期曝露における成熟後同様に calretinin 陽性の GABA 性介在ニューロンが増加し、未熟及び成熟顆粒細胞や新生顆粒細胞のシナプス可塑性の増加に寄与していることが示唆された。また、発達期曝露における成熟後同様に酸化ストレスに起因するとみられる海馬歯状回門におけるアストロサイトの増加が認められた。

### AlCl<sub>3</sub>

28 日間の反復経口投与により、顆粒細胞系譜において type-2a 神経前駆細胞の用量依存的な減少傾向が認められた。また、遺伝子発現解析の結果、Calb2, ReIn が発現増加し、神経新生抑

制に対する代償的な反応であることが示唆された。海馬歯状回門においてはアストロサイトの増数が認められ、遺伝子解析の結果抗酸化遺伝子の発現低下や一酸化窒素産生遺伝子の発現上昇が神経炎症を誘発している可能性が示唆された。

以上より、ラットへの既知発達障害物質を用いた網羅的解析によるプロモーターメチル化を指標とした不可逆的な神経新生障害遺伝子指標を探索した結果、過メチル化による遺伝子発現低下を介した神経新生障害を検出する指標として、*Agtpp1*, *Cpne6*, *Cyp46a1*, *Jph3*, *Kcnj6*, *Scn1b*, *Shisa7*を見出した。NeurograninはIHCにおいてPTU曝露により成熟後にも持続する陽性細胞の減少を示したことから不可逆的な神経新生障害の指標となりうるということが示唆された。また、ヒト重要発達障害物質を用いて発達期曝露及び一般毒性試験に従った反復曝露における海馬神経新生における標的及び障害機序を明らかにし、曝露手法の違いによる共通性・差異を明らかにした。

#### <引用文献>

- Akane, H. *et al.* (2014) Glycidol induces axonopathy and aberrations of hippocampal neurogenesis affecting late-stage differentiation by exposure to rats in a framework of 28-day toxicity study. *Toxicol. Lett.*, **224**, 424-432.
- Akane, H. *et al.* (2013) Glycidol induces axonopathy by adult-stage exposure and aberration of hippocampal neurogenesis affecting late-stage differentiation by developmental exposure in rats. *Toxicol. Sci.*, **134**, 140-154.
- Juliandi, B. *et al.* (2015) Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. *Stem Cell Reports*, **5**, 996-1009.
- Kempermann, G. *et al.* (2015) Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a018812.
- Kikuchihara, Y. *et al.* (2015) Relationship between brain accumulation of manganese and aberration of hippocampal adult neurogenesis after oral exposure to manganese chloride in mice. *Toxicology*, **331**, 24-34.
- Sanosaka, T. *et al.* (2017) DNA Methylome Analysis Identifies Transcription Factor-Based Epigenomic Signatures of Multilineage Competence in Neural Stem/Progenitor Cells. *Cell Rep.*, **20**, 2992-3003.
- Seo, T.-B. *et al.* (2013) Treadmill exercise improves behavioral outcomes and spatial learning memory through up-regulation of reelin signaling pathway in autistic rats. *J. Exerc. Rehabil.*, **9**, 220-229.
- Shibutani, M. (2015) Hippocampal Neurogenesis as a Critical Target of Neurotoxicants Contained in Foods. *Food Saf.*, **3**, 1-15.
- Wang, L. *et al.* (2013) Aberration in epigenetic gene regulation in hippocampal neurogenesis by developmental exposure to manganese chloride in mice. *Toxicol. Sci.*, **136**, 154-165.
- Wang, L. *et al.* (2012) Developmental exposure to manganese chloride induces sustained aberration of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of mice. *Toxicol. Sci.*, **127**, 508-521.
- Watanabe, Y. *et al.* (2017) Differential effects between developmental and postpubertal exposure to N-methyl-N-nitrosourea on progenitor cell proliferation of rat hippocampal neurogenesis in relation to COX2 expression in granule cells. *Toxicology*, **389**, 55-66.

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 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kikuchi Satomi, Takahashi Yasunori, Ojira Ryota, Takashima Kazumi, Okano Hiromu, Tang Qian, Woo Gye Hyeong, Yoshida Toshinori, Shibutani Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of gene targets of developmental neurotoxicity focusing on DNA hypermethylation involved in irreversible disruption of hippocampal neurogenesis in rats	5. 発行年 2021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.4089	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 該当する

1. 著者名 Yamashita Risako, Takahashi Yasunori, Takashima Kazumi, Okano Hiromu, Ojira Ryota, Tang Qian, Kikuchi Satomi, Kobayashi Mio, Ogawa Bunichiro, Jin Meilan, Kubota Reiji, Ikarashi Yoshiaki, Yoshida Toshinori, Shibutani Makoto	4. 巻 456
2. 論文標題 Induction of cellular senescence as a late effect and BDNF-TrkB signaling-mediated ameliorating effect on disruption of hippocampal neurogenesis after developmental exposure to lead acetate in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 152782 ~ 152782
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tox.2021.152782	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 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 菊地 聡美
2. 発表標題 ラットを用いた海馬神経新生障害時でのDNA過メチル化に着目した発達神経毒性標的遺伝子の網羅的探索
3. 学会等名 第46回日本毒性学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊地 聡美
2. 発表標題 Global analysis of gene targets of developmental neurotoxicity focusing on DNA hypermethylation involved in irreversible aberrations of hippocampal neurogenesis in rats.
3. 学会等名 17th European Congress of Toxicologic Pathology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊地 聡美
2. 発表標題 ラットを用いた海馬神経新生障害時でのDNA過メチル化に着目した発達神経毒性標的遺伝子の網羅的探索
3. 学会等名 第2回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊地 聡美
2. 発表標題 ラット発達期海馬神経新生障害時でのDNA過メチル化に着目した発達神経毒性標的遺伝子の網羅的探索
3. 学会等名 第36回日本毒性病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊地 聡美、岡野 拡、高橋 康徳、高嶋 和巳、山下 理紗子、小林 美央、吉田 敏則、渋谷 淳
2. 発表標題 塩化アルミニウムの発達期曝露によるラット海馬歯状回神経新生への影響
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 康徳、山下 理紗子、菊地 聡美、岡野 拡、高嶋 和巳、小林 美央、吉田 敏則、渋谷 淳
2. 発表標題 エタノールの発達期曝露によるラットの海馬歯状回における神経新生への影響
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下 理紗子、高橋 康徳、菊地 聡美、高嶋 和巳、小林 美央、吉田 敏則、渋谷 淳
2. 発表標題 酢酸鉛の発達期曝露によるラット海馬神経新生に対する影響
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渋谷 淳
2. 発表標題 海馬神経新生の傷害性に着目したインビボ神経毒性の評価．日本薬理学会合同シンポジウム：化学物質の神経毒性評価の現状と課題
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渋谷 淳
2. 発表標題 発達神経毒性検出と発がん性予測にかかるin vivo簡易評価に関する開発研究
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 康徳、山下 理紗子、菊地 聡美、岡野 拓、高嶋 和巳、尾城 椋太、唐 倩、吉田 敏則、渋谷 淳
2. 発表標題 エタノールの発達期曝露によるラットの出生後の海馬歯状回における可逆的な神経新生障害と、成熟後における遅発影響としての新生顆粒細胞のシナプス可塑性の低下
3. 学会等名 第3回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 康徳、山下 理紗子、菊地 聡美、岡野 拓、高嶋 和巳、尾城 椋太、吉田 敏則、渋谷 淳
2. 発表標題 エタノールの発達期曝露はラットの出生後の可逆的な新生障害を誘発し、成熟後におけるシナプス可塑性の低下をもたらす
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会
4. 発表年 2021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	佐藤 薫  (Kaoru Sato)  (10311391)	国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・室長    (82601)	

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
---------	---------