

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01142

研究課題名(和文) 発生発達期の化学物質曝露による神経行動毒性リスク早期予測システム構築に資する研究

研究課題名(英文) Study for the early prediction system for the neurobehavioral toxicity induced by chemical exposure during development

研究代表者

種村 健太郎 (Tanemura, Kentaro)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：20332322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：発生-発達期マウスへの化学物質曝露は成熟後の中枢神経系に行動異常という形で機能的な影響を及ぼすことが明らかとなった。また、それらの行動異常は成熟期マウスへの投与影響とは質的に異なるものであり、神経幹細胞動態や神経回路機能等の異常を伴うものであった。また、それらには性差が認められた。一方で、化学物質曝露影響の兆候をマウス行動様式から判断することは困難であったが、マウス糞便を用いた腸内細菌叢解析から推察できると考えられた。また、物理的エンリッチメントによる行動変調の緩和は有意な効果が認められなかったが、化学的エンリッチメントの効果が実験的に示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発生-発達期マウスへの化学物質曝露は成熟後の中枢神経系に行動異常という形で機能的な影響を及ぼすことが明らかとなった。また、それらの行動異常は成熟期マウスへの投与影響とは質的に異なるものであった。加えて、発生-発達期における化学物質曝露によるマウス行動様式影響には性差が認められた。一方で、化学物質曝露影響の兆候はマウス糞便を用いた腸内細菌叢解析から推察できると考えられた。また、化学的エンリッチメントによって一部の行動変調が抑制されることが実験的に示唆された。これらは発生-発達期における化学物質曝露影響に対する具体的な対応策を提示する上で学術的にも社会的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：It was revealed that exposure to chemicals in developmental mice has functional effects on the postmature central nervous system in the form of behavioral abnormalities. Moreover, these behavioral abnormalities were qualitatively different from the effects of administration to adult mice, and were accompanied by abnormalities in neural stem cell dynamics and neural circuit function. In addition, there was a gender difference in them. On the other hand, it was difficult to judge the signs of chemical exposure effects from mouse behavior patterns, but it was thought that they could be inferred from intestinal microbiota analysis using mouse feces. In addition, the effect of chemical environmental enrichment was experimentally suggested, although the relaxation of behavioral modulation by physical environmental enrichment did not show a significant effect.

研究分野：神経行動毒性学

キーワード：化学物質早期曝露 脳機能不全モデル 行動異常 神経幹細胞動態 神経回路機能イメージング 自然毒 農薬 環境化学物質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

胎生期、周産期、幼若期における個体への化学物質曝露によって成熟後に行動異常を伴う脳機能不全が誘発される恐れが指摘されて久しく、幾つかの毒性物質の早期曝露による危険が知られているが、従来からの神経毒性試験法は成熟動物への化学物質投与によるものであり、かつ急性～亜急性の神経毒性発現を主対象にしたものであった。また、情動行動や認知機能に関わる異常の検出についても定性的な記載に留まるケースが殆どであった。こうした問題に対応すべく、応募者は「中枢神経系の発生発達期における外因性の神経シグナルかく乱によって不可逆的な異常が生じ、その異常が固定されたまま成長した結果として脳機能不全に至り、行動異常として顕在化する」という仮説を立て、胎生期及び幼若期マウスへの神経作動性化学物質の投与が、従来の神経毒性試験法からは想定困難な遅発性の情動認知行動異常を誘発することを明らかにした。また、情動認知行動異常に対応する神経科学的物証を捉えるとともに、これが毒性指標として定量評価できるものであることを示してきた。

2. 研究の目的

本研究では、発生発達期における外因性の神経シグナルかく乱によって成熟後に顕在化する行動異常を伴う脳機能不全について、行動異常と対応する神経科学的物証を神経病理学的解析、神経突起・シナプス動態解析、神経幹細胞動態解析、神経細胞死解析、神経回路機能イメージング解析によって捉えるとともに、脳機能不全の兆候を捉える。また、早期に、環境エンリッチメントによる脳機能不全の顕在化の緩和を試み、行動異常誘発を未然に防ぐ手法の開発に資することを目的とした将来の化学物質リスクアセスメントの向上に役立つ知見を実験的に収集する。なお、従来の神経毒性評価は、雌雄いずれかの性の成熟動物を用いることが一般的であったが、本研究においては雌雄差についても検討する。

3. 研究の方法

【早期曝露による脳機能不全モデルの作出】幼若期投与として、生後2週齢の幼若期マウスに試験化学物質の単回経口投与し脳機能不全モデルマウスを作出する。また、周産期慢性飲水投与として、妊娠11日齢から出産後に産仔マウスが3週齢に育つまで母マウスに試験化学物質を一日許容量レベルの用量で慢性飲水投与し、産仔マウスを脳機能不全モデルマウスとして用いる。産仔マウスは給水瓶に接することはできないため、経胎盤もしくは経乳的に曝露される。

【行動解析】生後12-13週齢の雌雄マウスについてオープンフィールド試験、明暗往来試験、恐怖条件付け学習記憶試験を組み合わせたバッテリー式の行動解析によって行う。行動試験開始1日目にオープンフィールド試験（新規場面におけるマウス探索行動を捉えることによって、探索性や開放空間に対する不安行動の一端を捉える。）、2日目に明暗往来試験（明暗の2箱間でのマウスの行動様式から明所に対する不安行動の一端を捉える。通常マウスは暗所を好むが、明所への興味も完全には失われないことを利用している。）、3日目に恐怖条件付け学習記憶試験の条件付け（マウスに対して新規の場面Aに警報音と不快刺激を組み合わせ提示する。）、4日目に恐怖条件付け学習記憶試験の場所連想記憶試験（場面Aにマウスを置き、不快刺激を与えずにすくみ行動を計測する。3日目の条件付けにおいて場面Aで受けた不快刺激を想起するマウスはすくみ行動を行う。このすくみ行動を指標として学習記憶能を評価する。）、5日目に恐怖条件付け学習記憶試験の音連想記憶試験を行う（新規の場面Bにてマウスに警報音のみを聞かせ、不快刺激を与えずにすくみ行動を計測する。警報音から不快刺激を想起するマウスはすくみ行動を行う。このすくみ行動を指標として学習記憶能を評価する。）。

【神経病理学的解析、神経突起・シナプス動態解析、神経幹細胞動態解析】行動解析後の雌雄マウス脳を用いて、脳組織切片を作出後、特に海馬を中心とし、HE染色やKB染色を行い神経病理

所見の有無を確認するとともに、樹状突起や軸索、前後シナプス、各種の分化段階の神経幹細胞や各種のグリア細胞の特異抗体を用いた免疫組織化学によって脳機能不全に至ると想定される脳の状態を明らかにする。同様に脳組織切片を作出後、大脳層構造マーカーを用いた免疫組織化学によって大脳層構造形成への影響について検討する。

【神経回路機能イメージング解析】行動解析後のマウス海馬スライスを用いて膜電位感受性色素 (VSD) を利用した神経回路機能イメージング解析を行う。これによって神経回路機能変調の有無、程度、進行状況を理解することが可能となる。

【環境エンリッチメントによる行動異常の緩和】周産期慢性飲水投与実験に関して、同様に産仔マウスを得て離乳後の飼育ケージ内にランニングホイールを設置し、生後 12-13 週齢時の行動解析によって行動異常の改善を評価するとともに、神経幹細胞動態解析および神経回路機能イメージング解析による改善効果の検証を行う。

4. 研究成果

発生-発達期マウスへの自然毒成分（ドウモイ酸、イボテン酸）、農薬成分（アセフェート、アセタミプリド、クロチアニジン、ペルメトリン）、抗菌剤成分（トスフロキサシントシル酸塩水和物）、あるいはビスフェノール系化合物（ビスフェノール A、4,4'-ブチリデンビス、4,4'-ブチリデンビス (6-tert-ブチル-m-クレゾール)、2,2'-メチレンビス (6-tert-ブチル-p-クレゾール)）等の化学物質曝露が成熟後の中枢神経系に行動異常という形で機能的な影響を及ぼすことが明らかとなった。そして、それらの行動異常は成熟期マウスへの投与影響とは質的に異なるものであった。また、それらの行動異常の一部は神経突起・シナプス動態、神経幹細胞動態や神経回路機能の異常を伴うものであった。さらに、化学物質曝露によるマウス行動様式影響には性差が認められた。一方で、化学物質曝露影響の兆候をマウス行動様式から判断することは困難であったが、マウス糞便を用いた腸内細菌叢解析から推察できると考えられた。また、物理的環境エンリッチメントによる行動変調の緩和は有意な効果が認められなかったが、少なくともドウモイ酸の投与影響はタウリン投与によって一部の行動変調が抑制されることから、化学的環境エンリッチメントの効果が実験的に示された。本研究（4年間）で得られた主な成果は以下の通りである。

（1）ドウモイ酸またはイボテン酸を経口曝露したマウスの行動への影響は性差と発達段階の影響

性別と発達段階（幼若期または成熟期）の異なるマウスに化学物質を投与した場合に現れる行動影響を比較した。モデル化学物質として海洋毒のドウモイ酸と毒キノコに含まれるイボテン酸を選択した。なお、いずれもグルタミン酸のアゴニストとして作用する興奮性アミノ酸である。その結果、それぞれの化学物質に特有の不安、学習、記憶障害を反映した行動が検出された。興味深いことに、これらの行動影響は、成熟期に投与された雄の群でより顕著であったが、すべての雌の群では特徴的な変化はほとんど観察されなかった。この結果から、興奮性化学物質の影響は、雄の乳児期投与群とすべての雌の群で抑制されていることが示唆された。また、ドウモイ酸の投与影響はタウリン投与によって一部の行動変調が抑制されることから、化学的環境エンリッチメントの効果が実験的に示唆された。

（2）クロチアニジンの幼若期、思春期あるいは成熟期曝露が及ぼす遅発行動影響とその雌雄差

ネオニコチノイド系殺虫剤であるクロチアニジンは昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体と結合し、神経系の異常興奮伝達を引き起こすことで殺虫効果を示す。クロチアニジンは昆虫以外の生物には安全とされてきたが、近年では哺乳類に対しても毒性を示すという報告が複数挙がっている。また、化学物質に対する感受性は雌雄で異なることが知られているが、毒性評価の多くが雄のみを対象としており、雌雄を包括した研究は少ない。本研究では、幼若期や思春期あ

るいは成熟期におけるクロチアニジン曝露による遅発行動影響とその雌雄差を評価することを目的とし、雌雄の C57BL/6N マウスに強制単回経口投与した。さらに 13-15 週齢および 28-30 週齢にバッテリー式の行動解析を行った。その結果、13-15 週齢に実施した行動試験では顕著な行動変調は観察されなかった。一方で 28-30 週齢に実施した行動試験では、幼若期投与群の雌マウスにオープンフィールド試験で中央部滞在時間の低下と恐怖条件付け学習記憶試験におけるすくみ率の低下がみられた。このことから不安関連行動の増加と音連想記憶能の低下が示唆された。また思春期投与群でも雌マウスに恐怖条件付け学習記憶試験ですくみ率の低下がみられたことから空間連想記憶能の低下が示唆された。13-15 週齢に実施した行動試験では行動変調が観察されなかったことから、クロチアニジンの投与影響は経時的に進行すると考えられた。また 28-30 週齢に実施した行動試験では雌にのみ有意に行動変調が観察されたことから、雌において脳高次機能障害を誘発することが推察された。

(3) 出生後の幼若期または成体期の雄マウスにおけるアセタミプリドの経口投与によって誘発される行動影響

ネオニコチノイド系殺虫剤であるアセタミプリドは昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体と結合し、神経系の異常興奮伝達を引き起こすことで殺虫効果を示す。哺乳動物に対するアセタミプリドの毒性は非常に低いとされるが、中枢神経系に対するアセタミプリドの早期曝露の影響は不明である。以上のことから、本研究では、幼若期あるいは成熟期におけるアセタミプリド投与による遅発行動影響を評価することを目的とし、C57BL/6N マウスに強制単回経口投与し、成熟後にバッテリー式の行動解析を行った。その結果、成熟期におけるアセタミプリド投与群に学習記憶異常が認められた。また、幼若期におけるアセタミプリド投与群には学習記憶異常のみならず不安関連行動異常が認められた。これらの結果は、アセタミプリドによる行動への影響が、曝露時期によって質的に異なることを示唆するものであった。

(4) 周産期から幼若期における低用量のペルメトリンは雄マウスの成熟後に学習記憶に障害が生じ神経細胞とグリア細胞に影響を与える

ペルメトリンは哺乳動物に対しては極めて低い毒性を示すと考えられているが、周産期から幼若期における中枢神経系に対する低レベルの慢性曝露の影響は不明であるため、低用量の慢性的なペルメトリン曝露影響を解析した。その結果、ペルメトリン曝露群では、学習記憶の障害だけでなく適応行動の変調を検出した。さらに、免疫組織化学分析により、ペルメトリン曝露群の海馬歯状回における未熟ニューロンマーカー陽性細胞の増加が明らかになった。また、ペルメトリン曝露群では、海馬のアストロサイト数が減少し、アストロサイトはしばしば不規則な形を呈した。これらの結果は、周産期から幼若期における低用量のペルメトリン曝露が、神経回路基盤の形成と成熟後の行動に影響を与えることを示唆する。

(5) 発達期トスフロキサシントシル酸塩水和物投与による成長影響と成熟後の神経行動/腸内細菌叢様式

抗生物質は世界中で様々な疾患に対して幅広く処方されているが、早期の抗生物質投与は腸内細菌叢の異常を惹起し、肥満やアレルギー疾患などその後の生育に長期的な悪影響を及ぼすことも報告されている。トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX) は、高い有効性と広い抗菌スペクトルを有しており、ニューキノロン系抗生物質としては日本で初めて小児用経口投与薬として承認された。しかし、TFLX を発達期に投与した場合の長期的影響に関する研究は非常に限られている。そこで発達期 TFLX 投与によるその後の影響を明らかにすることを目的に、雄マウスを用いて、TFLX 投与後の成長速度、成熟後の神経行動、腸内細菌叢の解析を行った。その結果 TFLX 発達期投与群では、長期的影響は見られなかったものの、TFLX 投与直後に有意な体重増加が確認された。神経行動学的解析において TFLX 成熟期投与群では探索行動の低下のみが確認された一方、TFLX 発達期投与群では不安関連行動に変調、また、学習記憶構造に関する初期

反応の低下が認められた。腸内細菌叢解析では、TFLX 投与群において門レベル及び属レベルで細菌組成に有意な変化が認められ、この変化はある程度持続することも示唆された。これらのことから、発達期 TFLX 投与は、マウスの成長速度、成熟後の神経行動、腸内細菌組成に影響を与えることが明らかとなった。本研究により、発達期 TFLX 投与が長期的な潜在リスクを伴うことが示唆された。

(6) 周産期から幼若期における低用量のビスフェノール A またはそのフェノール類縁体の曝露は、雄マウスは成熟後に不安様行動を誘発する

多くのプラスチック製品には、人間を含む他の動物に内分泌かく乱を引き起こす可能性のある複数の化学物質が含まれており、その代表的な物質がビスフェノール A である。ビスフェノール A はエポキシ樹脂やポリカーボネートプラスチックに広く使用されており、多くの悪影響が報告されている。さらに、ビスフェノール A と構造が類似しているため、そのフェノール類縁体である合成フェノール系抗酸化物質 (SPA) も同様の毒性を示すと疑われているが、中枢神経系に対する SPA の早期曝露の影響は不明である。本研究では、低用量のビスフェノール A と 2 つの選択された SPA、4,4'-ブチリデンビス (6-tert-ブチル-m-クレゾール) (BB) および 2,2'-メチレンビス (6-tert-ブチル-p-クレゾール) (MB) を周産期から幼若期にかけて飲水投与し、成熟後にバッテリー式の行動解析を行った。その結果、不安関連の行動には質的な違いがあるが SPA もビスフェノール A と同様に情動障害を誘発する可能性があることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Sasaki T, Saito H, Furukawa Y, Tominaga T, Kitajima S, Kanno J, Tanemura K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Exposure to bisphenol A or its phenolic analogs during early life induces different types of anxiety-like behaviors after maturity in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 211-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.48.211.	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 Saito H, Tanemura K, Furukawa Y, Sasaki T, Kanno J, Kitajima S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Behavioral effects induced by the oral administration of acetamiprid in male mice during the postnatal lactation period or adulthood	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 203-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.48.203.	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 Sakai K, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Testicular histone hyperacetylation in mice by valproic acid administration affects the next generation by changes in sperm DNA methylation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0282898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0282898.	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 Hasegawa A, Sasaki T, Islam J, Tominaga T, Nochi T, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Effects of early-life tosufloxacin tosilate hydrate administration on growth rate, neurobehavior, and gut microbiota at adulthood in male mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 149-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.48.149.	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 Kanno H, Kurata S, Hiradate Y, Hara K, Yoshida H, Tanemura K.	4. 巻 21
2. 論文標題 High concentration of dopamine treatment may induce acceleration of human sperm motility.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 e12482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12482.	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 Kurata S, Umezu K, Takamori H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 93
2. 論文標題 Exogenous gamma-aminobutyric acid addition enhances porcine sperm acrosome reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anim Sci J.	6. 最初と最後の頁 e13744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13744.	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 Kawabe Y, Numabe T, Tanemura K, Hara K	4. 巻 609
2. 論文標題 Characteristics of alpha smooth muscle actin-positive peritubular cells in prepubertal bovine testes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 48-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.149.	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 Umezu K, Kurata S, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 562
2. 論文標題 Caffeine induces sperm detachment from sperm head-to-head agglutination in bull.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.060.	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 Ogasawara S, Ezaki M, Ishida R, Sueyoshi K, Saito S, Hiradate Y, Kudo T, Obara M, Kojima S, Uozumi N, Tanemura K, Hayakawa T.	4. 巻 107(6)
2. 論文標題 Rice amino acid transporter-like (OsATL6) is involved in amino acid homeostasis by modulating the vacuolar storage of glutamine in roots.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plant J.	6. 最初と最後の頁 1616-1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.15403.	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 Kawahara T, Kanouchi M, Naniwa Y, Koyago M, Numabe T, Mizutani K, Tanemura K, Hara K.	4. 巻 92(1)
2. 論文標題 Persistence of undifferentiated spermatogonia in aged Japanese Black cattle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anim Sci J.	6. 最初と最後の頁 e13572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13572.	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 Sakai K, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Potential of sperm small non-coding RNAs as biomarkers of testicular toxicity in a doxorubicin-induced mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 101160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101160.	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 Hiradate Y, Harima R, Yanai R, Hara K, Nagasawa K, Osada M, Kobayashi T, Matsuyama M, Kanno SI, Yasui A, Tanemura K.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Loss of Axdnd1 causes sterility due to impaired spermatid differentiation in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 :12452.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12452.	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 Umezū K, Hara K, Hiradate Y, Numabe T, Tanemura K.	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Stromal cell-derived factor 1 regulates in vitro sperm migration towards the cumulus-oocyte complex in cattle.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0232536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232536.	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 Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 66(5)
2. 論文標題 Effect of neurotensin on cultured mouse preimplantation embryos.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 421-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-002.	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 Umezū K, Kurata S, Takamori H, Numabe T, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 9(8)
2. 論文標題 Characteristics and Possible Role of Bovine Sperm Head-to-Head Agglutination.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9081865.	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 Saito H, Hara K, Kitajima S, Tanemura K.	4. 巻 98
2. 論文標題 Effect of vitamin E deficiency on spermatogenesis in mice and its similarity to aging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reprod Toxicol.	6. 最初と最後の頁 225-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reprotox.2020.10.003.	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 Yanai R, Yamashita Y, Umezu K, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 67(1)
2. 論文標題 Expression and localization of alpha-tubulin N-acetyltransferase 1 in the reproductive system of male mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 59-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-110.	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 Makino Y, Hiradate Y, Umezu K, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Expression and Possible Role of Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit (AChRe) in Mouse Sperm.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology (Basel).	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10010046.	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 Ideta-Otsuka M, Miyai M, Yamamoto N, Tsuchimoto A, Tamura H, Tanemura K, Shibutani M, Igarashi K.	4. 巻 46(2)
2. 論文標題 Development of a new in vitro assay system for evaluating the effects of chemicals on DNA methylation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 83-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.83.	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 Sasaki T, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K.	4. 巻 558
2. 論文標題 Behavioural effects in mice orally exposed to domoic acid or ibotenic acid are influenced by developmental stages and sex differences.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 175-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.080.	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 YAMASHITA Shiro, KOGASAKA Yuhei, HIRADATE Yuuki, TANEMURA Kentaro, SENDAI Yutaka	4. 巻 66
2. 論文標題 Suppression of mosaic mutation by co-delivery of CRISPR associated protein 9 and three-prime repair exonuclease 2 into porcine zygotes via electroporation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-088	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 Saito Hirokatsu, Hara Kenshiro, Tominaga Takashi, Nakashima Kinichi, Tanemura Kentaro	4. 巻 39
2. 論文標題 Early life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Toxicology	6. 最初と最後の頁 1651 ~ 1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jat.3882	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 Goto Mei, Saito Hirokatsu, Hiradate Yuki, Hara Kenshiro, Tanemura Kentaro	4. 巻 27
2. 論文標題 Differences in resistance against osmotic challenge among C57BL/6, DBA/2 and their hybrid mice metaphase II (MII) stage oocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Zygote	6. 最初と最後の頁 250 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0967199418000370	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 Kanamori Mizuho, Oikawa Kenta, Tanemura Kentaro, Hara Kenshiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Mammalian germ cell migration during development, growth, and homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 247 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12283	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 KURATA Shouhei, HIRADATE Yuuki, UMEZU Kohei, HARA Kenshiro, TANEMURA Kentaro	4. 巻 65
2. 論文標題 Capacitation of mouse sperm is modulated by gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 327 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-008	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 UMEZU Kohei, YAJIMA Risa, HIRADATE Yuuki, YANAI Rin, NUMABE Takashi, HARA Kenshiro, OIKAWA Toshinori, TANEMURA Kentaro	4. 巻 65
2. 論文標題 Improvement in blastocyst quality by neurotensin signaling via its receptors in bovine spermatozoa during <i>in vitro</i> fertilization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-147	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26件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 佐々木 貴熙、原 健士朗、種村 健太郎
2. 発表標題 発生-発達期のアセフェート曝露による性成熟への影響評価
3. 学会等名 第24回環境ホルモン学会研究発表会（環境化学物質3学会合同大会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 貴熙、原 健士朗、種村 健太郎
2. 発表標題 アセフェートの発生-発達期慢性曝露が雌雄の生殖能成熟に及ぼす遅発性影響評価
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川 彩乃、佐々木 貴熙、原 健士朗、Jahidul ISLAM、野地 智法、種村 健太郎
2. 発表標題 発達期ニューキノロン系抗菌薬(TFLX)投与による成熟後の行動影響と腸内細菌叢解析
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張磨 琉亜、平舘 裕希、原 健士朗、種村 健太郎
2. 発表標題 精子完成におけるダイニン関連因子 (Axdnd1) の機能解明
3. 学会等名 第115回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahiro Sasaki, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura
2. 発表標題 The effects of early life exposure to acephate on sexual maturation in male and female
3. 学会等名 The XVIth International Congress of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤洋克、北嶋 聡、菅野 純、種村健太郎
2. 発表標題 低用量化学物質の発生-発達期ばく露による成熟後の神経行動毒性の検出と評価 - 発生-発達期マウスへのネオニコチノイド系農薬ばく露影響解析を中心に -
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富永貴志、種村健太郎、富永洋子
2. 発表標題 膜電位感受性色素 (VSD) による全神経回路活動計測の開発：海馬スライス標本へのビスフェノールA関連物質の急性投与.
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 貴熙、長谷川 彩乃、酒井 和哉、平舘 裕希、原 健士朗、Jahidul ISLAM、野地 智法、種村健太郎
2. 発表標題 アセフェートの発生 - 発達期慢性ばく露による成熟後のマウス行動影響と腸内細菌叢の解析
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 種村健太郎、佐々木貴熙、齊藤洋克、高橋祐次、北嶋聡、菅野純
2. 発表標題 発生期マウスへのドーモイ酸による成熟後の神経行動毒性発現（海産毒による異常誘発モデルとしての検討2）
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村健太郎、齊藤洋克、古川佑介、相崎健一、北嶋聡、菅野純
2. 発表標題 低用量 / 低濃度化学物質の発生 発達期ばく露による情動認知行動毒性（情動認知行動毒性評価系の国際標準化に向けた対応）
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤洋克、原健士朗、富永貴志、中島欽一、北嶋聡、菅野純、種村健太郎
2. 発表標題 低用量ベルメトリンの早期慢性ばく露による成熟後の雄マウス行動影響
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅津康平、倉田笙平、平館裕希、原健士朗、種村健太郎
2. 発表標題 ウシにおける凝集精子の特性と役割
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原唯香、平館裕希、原健士朗、北嶋聡、菅野純、種村健太郎
2. 発表標題 エストロジェン受容体 非翻訳領域遺伝子改変マウスの学習記憶不全と遺伝子発現プロファイル解析
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張磨琉亜、平館裕希、松山誠、藤井渉、原健士朗、種村健太郎
2. 発表標題 Axdnd1遺伝子欠損マウスに精子形成不全
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下司朗、小賀坂祐平、平館裕希、種村健太郎、千代豊
2. 発表標題 ブタ受精卵へのCRISPR/Cas9導入による遺伝子組換え胚作出とTrex2共導入によるモザイク胚低減
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齊藤洋克、原健士朗、北嶋聡、種村健太郎
2. 発表標題 ビタミンE欠乏給餌によるマウス雄性生殖器および精子への影響と加齢による退行変化との類似性
3. 学会等名 日本食品衛生学会創立60周年記念第116回学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村健太郎、菅野純
2. 発表標題 低用量化学物質の周産期暴露による情動認知行動影響解と評価系の国際標準化に向けた展開
3. 学会等名 日本学術会議公開シンポジウム「食の安全と環境ホルモン」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種村健太郎、北嶋聡、菅野純
2. 発表標題 発生期マウスへの神経シグナル異常による成熟後の神経行動毒性発現
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 種村健太郎、北嶋聡、菅野純
2. 発表標題 低用量科学物質の周産期ばく露による情動認知行動動毒性
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 種村健太郎
2. 発表標題 非侵襲的な早期精巣毒性バイオマーカーとしての精子エピゲノム影響評価
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会 第38回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirokatsu Saito, Kenshiro Hara, Takashi Tominaga, Kinichi Nakashima, Kentaro Tanemura
2. 発表標題 Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory associated with glial cell disturbance in adult male mice
3. 学会等名 the 15th IUTOX International Congress of Toxicology (ICTXV) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津康平、平舘裕希、原健士朗、種村健太郎
2. 発表標題 ウシ精子を卵母細胞に導く走化性因子の特定
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢内凜、平館裕希、原健士朗、藤井渉、佐原成彦、種村健太郎
2. 発表標題 タウ欠損マウスを用いた精子におけるタウ類似タンパクの発現様式
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井和哉、大塚まき、齊藤洋克、平館裕希、原健士朗、五十嵐勝秀、種村健太郎
2. 発表標題 精子エピゲノムを用いた早期精巣毒性バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉田笙平、平館裕希、梅津康平、原健士朗、種村健太郎
2. 発表標題 アミノ酪酸 (GABA) を利用した精子機能制御法の開発に資する研究
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧野優誠、平館裕希、矢内凜、齊藤洋克、原健士朗、種村健太郎
2. 発表標題 ニコチン型アセチルコリン受容体シグナルを利用したマウス精子機能の調節
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
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	富永 貴志 (Tominaga Takashi) (20344046)	徳島文理大学・神経科学研究所・教授 (36102)	
研究分担者	中島 欽一 (Nakashima Kinichi) (80302892)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	平舘 裕希 (Hiradate Yuuki) (20649157)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教(常勤) (14401)	

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