

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590661

研究課題名（和文） 有機スズの発達神経毒性に関する研究：遺伝子発現とタンパク発現、行動学からの解析

研究課題名（英文） The study on the developmental neurotoxicity of organotin in rats by analyzing mRNA and protein expressions and behaviors

研究代表者

角田 正史（TSUNODA MASASHI）

北里大学・医学部・准教授

研究者番号：00271221

研究成果の概要（和文）：トリブチルスズ(TBT)のF1ラットに対する神経毒性を検討した。妊娠ラットを餌中にTBTを混ぜ曝露した。つまりF1ラットは胎盤と母乳を介してTBTに曝露された。離乳後、半分のF1ラットは再度餌にTBTを混ぜることによってTBTに曝露された。胎盤と母乳を介してTBTに曝露されたF1ラットは成長抑制とともに行動抑制を示した。離乳後の3週令から餌を介しTBTに曝露されたF1ラットも成長抑制とともに行動抑制を示した。TBTの離乳後すぐの成長期の曝露は経胎盤経母乳曝露と同様に毒性があると考えられる。行動抑制はTBTによる中脳のチロシンヒドロキシラーゼ、ドーパミントランスポーター、ドーパミン受容体D2についてのdown-regulationの結果からドーパミン伝達と関連するかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The neurotoxic effects of tributyltin (TBT) on the F1 rats were examined. The pregnant rats were exposed to TBT via their food, therefore, the F1 rats were exposed to TBT via the placenta and their dam's milk. After weaning, the half of F1 rats were exposed to TBT via their food. The inhibitory effects of behaviors in the F1 rats exposed to TBT via the placenta and their dam's milk were observed as well as the decrease in their body weight compared to the control. The F1 rats exposed to TBT via their food after weaning (at 3 weeks of age) also showed lower activities and body weight compared to the control. The exposure to TBT just after the weaning is toxic as the exposure via the placenta and their dam's milk. The inhibitory effects on the behaviors by TBT may be related to dopamine metabolism, since tyrosine hydroxylase, dopamine transporter and dopamine receptor D2 in the midbrain were down-regulated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

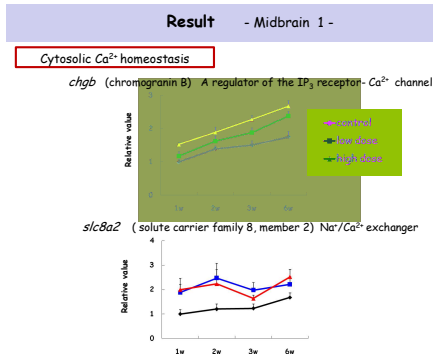
キーワード：トリブチルスズ、発達神経毒性、二世曝露、行動学試験、遺伝子解析

1. 研究開始当初の背景

船底や漁網の防汚剤として使用され環境汚染物質として知られる有機スズ化合物の一つ、TBTの主要な毒性に神経毒性がある。最近TBTについて、発達毒性の評価や次世代

に対する影響が注目されている。TBTは二世曝露によって次世代により強い毒性を示すとの報告があるが、発達期の神経毒性に関しては、発達神経毒性についての未だ適当な指標が確立してはいず知見に乏しい。

過去3年の研究において我々は脳神経系におけるTBT経世代曝露の影響を明らかにするため、シナプスの構造と機能に関わる遺伝子を搭載したカスタムDNAマイクロアレイを用いての遺伝子発現解析や、脳各部位の神経伝達物質の測定を行い評価を行った。25ppmまたは125ppmのTBT chlorideを混餌し、出生前、出生後の仔ラットのTBT曝露を行った。生後3週の離乳後、通常の餌に切り替えた。DNAマイクロアレイの実験では対照群とTBT曝露群から得たcRNAを競合ハイブリダイゼーションさせ、生後1週、2週、3週、6週の大脳皮質と中脳を比較した結果、TBTによる発現変化は中脳で顕著に見られた。6週においても遺伝子発現変化が見られ曝露を止めた後も発現変化が残った。リアルタイムPCR法による定量的な解析の結果、TBT曝露により以下の遺伝子の有意な発現変化が確認された。(1) 6週を含む全ての時点におけるTBT濃度依存的に *chromogranin b (chgb)* の発現上昇、(2) 全ての時点において Na^+ と Ca^{2+} の交換輸送体である *slc8a2* の発現上昇(図)。



これらの結果は、TBT曝露がミトコンドリアに影響し、細胞膜で Na^+ と Ca^{2+} の交換を行う *slc8a2* や Ca^{2+} チャンネルである IP_3 受容体の活性を制御する *chgb* の発現変化により細胞内 Ca^{2+} 恒常性に影響することを示唆する。一方、神経伝達物質についてドーパミンの代謝にTBT高濃度曝露による影響が示唆された。

この研究とは別に、TBTの代謝産物でもあるジブチルスズ(DBT)は、ポリ乳酸ラクチドを主成分とする人工脳硬膜に残存するため、実際の臨床適用を行った場合、神経毒性を引き起こす可能性が問題になっていた。DBTの細胞毒性はTBTに同程度でラット脳の線条体スライスを用いた *ex vivo* 実験ではDBTの神経毒性が示された。そこでラットを用いて人工硬膜を頭蓋骨内に埋め込むモデル実験を行うこととした。評価指標として代表的な行動学試験として、オープンフィールド試験、Prepulse Inhibition (PPI) test を用いた。

以上の研究から行動学試験を用いた神経毒性の評価をリアルタイムPCRによって検出されたmRNAの発現変化や、神経伝達物質の変化と結びつけて評価することを着想した。

TBTによる遺伝子発現変化がタンパク質の発現変化につながり、行動の変化につながるかを検討することが本研究の目的であった。

2. 研究の目的

本研究の目的はTBTによる発達神経毒性の適切な評価を行うために、ラットを対象に二世世代投与実験を行い、脳中のTBT及び代謝産物の濃度を把握し、F1ラットについてタンパク質の発現変化、行動の変化を指標に、それらと遺伝子発現や神経伝達物質の変化とあわせつつ評価を行うことである。更に全身的な発達(体重や骨密度)、免疫への影響(サイトカイン産生、胸腺・脾臓サブセットポピュレーション変化)などの関連も検討する。

3. 研究の方法

実験1

初回妊娠したラットに、通常餌またはTBT125ppm入りの餌を与え出産後3週まで飼育した。メスのF1ラットは離乳後、9週令まで通常餌で飼育され、9週令時点でTBT入り餌を与える群と、通常餌群に分けた。つまり対照群(control-control, CC)、経胎盤経母乳曝露群(TBT-control, TC)、経口曝露群(control-TBT, CT, 9週令から15週令)、経胎盤経母乳曝露群及び経口曝露群(TBT-TBT, TT)を設定した。体重を測定し、15週令時点で、オープンフィールド試験とPPI試験で神経毒性を評価した。F1ラットの大脳のTBT、DBT、MBT、無機スズの定量をFlame photometric detector(FPD)付きガスクロマトグラフィーで定量し更にメスのF1ラットの脳各部位の神経伝達物質及び代謝産物を定量した。また大腿骨を採取しマイクロデンシトメトリーで検討した。

母ラットに関しては行動試験、大脳のTBT、DBT、MBT、無機スズの定量、脳各部位の神経伝達物質及び代謝産物の定量を行った。

実験2

初回妊娠したラットに、通常餌またはTBT125ppm入りの餌を与え出産後3週まで飼育した。生まれてきたF1ラットは離乳後、6週令まで通常餌で飼育され、6週令時点でTBT入り餌を与える群と、通常餌の群に分けた。つまりCC群、TC群、CT群(6週令から9週令)、TT群を設定した(図)。

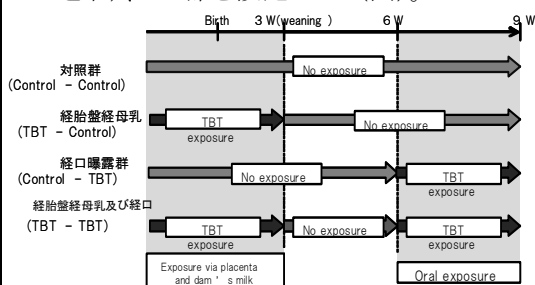


図. F1ラットに関するTBT曝露のプロトコール

オス F1 ラットの 3 週令時点、6 週令時点 (CC 群、TC 群が存在、3 週～6 週は通常餌で飼育)、9 週令時点でまずリアルタイム PCR で候補を絞った上で、中脳のチロシンヒドロキシラーゼ、ドーパミントランスポーター、catechol-o-methyl transferase、ドーパミン受容体 D2 の遺伝子発現をリアルタイム PCR で検討した。6 週令、9 週令で行動学試験 (オープンフィールド試験、PPI 試験) を行った。

6 週令時点では、メスから脾臓を採取し、フローサイトメトリーで脾細胞及び胸腺細胞のポピュレーションを評価した。

9 週令時点で 4 群それぞれについて、メスの F1 ラットについてフローサイトメトリーで脾細胞及び胸腺細胞のポピュレーションを評価するとともに、脾細胞を単離し、マクロファージとリンパ球にわけ、活性化し、それぞれのサイトカインの産生を評価した。ここでも餌中濃度を 25ppm とした群を加え、オス F1 ラットについて、6 週令で大腿骨を採取し、マイクロデンシトメトリーで検討した。

実験 3

初回妊娠したラットに、通常餌または TBT125ppm 入りの餌を与え出産後 3 週まで飼育した。生まれてきた F1 ラットは離乳後、TBT 入り餌を与える群と、通常餌の群に分けた。つまり CC 群、TC 群、CT 群 (3 週令から 9 週令)、連続曝露群を設定した。体重を測定し、9 週令時点で、オスの F1 ラットについてオープンフィールド試験と PPI 試験で神経毒性を評価した。メスの F1 ラットについては、フローサイトメトリーで脾細胞のポピュレーションを評価した。また脾細胞をマクロファージとリンパ球にわけ、活性化し、それぞれのサイトカインの産生を評価した。

実験 4

ラットに人工硬膜の主要構成成分であるポリ (乳酸、グリコール酸、カプロノラクトン等) 共重合体 (PLGC) 膜、または DBT をスズ換算で 100ppm 含む膜を、頭蓋骨に直径 5mm の穴をあけて挿入した。4 週間の観察期間後に、オープンフィールド試験及び PPI test を行って神経毒性を評価した。行動試験後、脳を分割し、神経伝達物質及びその代謝産物を測定した。

また直径 8mm の穴をあけて、ポリ (乳酸、グリコール酸、カプロノラクトン等) 共重合体 (PLGC) 膜、DBT をスズ換算で 100ppm 含む膜、オクチル酸スズをスズ換算で 200ppm 含む膜を、直径 8mm に近いサイズで挿入し、1 ヶ月または 2 ヶ月観察した後に行動学試験を行い、その後脳を分割し、神経伝達物質及びその代謝産物を測定した。

実験 5

アストロサイト系細胞 CRL-2434 に DBT, オクチル酸スズ、ポリ乳酸ラクチド、スズを含まない乳酸ラクチド、スズを高濃度含む乳酸ラクチド、poly(glycolic acid-co-ε-caprolactone) オリゴマー、poly(L-lactic acid-co-glycolic acid-co-ε-caprolactone)オリゴマーを曝露し、生存率、glutamate の放出、増殖への影響を検討した。

4. 研究成果

実験 1 においては、CC 群、TC 群、CT 群、TT 群の比較で、体重抑制を示したのは、TC 群、TT 群であり、CT 群では CC 群に比べ体重の有意な低下は起こらなかった。また行動学試験 (オープンフィールド試験) でも、TC 群、TT 群の行動抑制は強く、CT 群ではオープンフィールド試験における壁に向かっての立ち上がり回数の低下のみが有意な結果であった。この実験では経胎盤経母乳曝露の毒性の強さが示唆された。神経伝達物質の定量では、5-HT (セロトニン)、5-HIAA (セロトニン代謝産物) が線条体、視床下部、海馬で CC 群より TC 群、CT 群において有意に高値を示したが、TT 群は CC 群と差は見られなかった。神経伝達物質及びその代謝産物の量に関しては、単純に行動抑制と関連はしないのかもしれない。大脳の TBT は安楽死まで TBT 餌を食べていた群で主に検出され、その平均値は CT 群 0.622µg/kg、TT 群 0.625µg/kg、DBT の平均値が CT 群 0.182µg/kg、TT 群 0.208µg/kg であった。但し CC 群が検出限界以下に対し、TC 群は痕跡ではあるが、TBT、DBT、MBT まで検出され、胎盤、母乳から摂取された TBT が残存し、代謝は示唆された。

なお、この実験で F1 ラットの大腿骨をマイクロデンシトメトリーで検討した結果、TBT 曝露群 (TC 曝露、CT 曝露、TT 曝露群) において bone mineral content が CC 群に比べて有意に低く、骨への影響の可能性も考えられた。実験 2 の対照群と経胎盤及び経母乳群のオスの F1 ラットの比較では bone mineral density が経胎盤及び経母乳曝露群で有意に対照群より低く、こちらでも骨への影響が考えられた。

実験 2 で体重抑制を示したのは、TC 群、TT 群であった。中脳の mRNA 発現については、チロシンヒドロキシラーゼについて 3 週令で経胎盤経母乳曝露群が up-regulation、9 週令で TBT 曝露群全てで down-regulation を示し、ドーパミントランスポーターについては 9 週令において TT 群のみで down-regulation を示し、catechol-o-methyl transferase については 3 週令で TC 群が up-regulation を示し、ドーパミン受容体 D2 については 6 週令で TC 群が down-regulation を示した。6 週令では TC 群が CC 群に比べオープンフィールド試験における総移動距離

の低下を示し、9週令ではTC群、TTで、対照群に比べ有意な低下を示し、TBTの経胎盤経母乳曝露はドーパミン伝達を乱すことにより、行動を抑制するのかもしれない。

免疫毒性の検討では、6週令では脾細胞について、TC群がPan T, helper T, cytotoxic TがCC群より有意に低かった。胸腺細胞については未成熟胸腺細胞のダブルネガティブ細胞がTC群においてCC群より有意に低く、成熟胸腺細胞ではcytotoxic T細胞がTBT曝露群でCC群より有意な低値を示した。9週令でのフローサイトメトリーに関しては、脾細胞に関してPan T細胞がCT群、TT群で、対照群に比べ有意に低く、Pan B細胞がTC群において対照群より有意に低かった。Helper T細胞はCT群、TT群で、CC群に比べ有意に低く、cytotoxic T細胞は全てのTBT群でCC群に比べ有意に低かった。胸腺細胞については、未成熟胸腺細胞のダブルネガティブ細胞について全てのTBT群でC群に比べて有意に低く、成熟胸腺細胞ではhelper T細胞及びcytotoxic T細胞はCT群、TT群でCC群に比べ有意に低かった。経口によるTBT曝露により免疫細胞は傷害されるが、経胎盤経母乳曝露の毒性影響も持続することが示唆された。

9週令での脾臓B細胞のtumor necrosis factor α (TNF α)の産生低下を示したのがTC群、TT群であり、この点に関しては経胎盤経母乳曝露の毒性の強さが示唆された。

実験3における、CC群、TC群、CT群、連続曝露群の比較では、F1ラットの体重は胎盤及び母乳を介しての曝露では対照群に比べて有意に低いことは再現されたが、離乳後すぐの曝露でも有意に低くなった。連続曝露群では更に体重が抑制された。オープンフィールド試験では、離乳後すぐの曝露のみでもCC群に比べ行動距離の有意な低下が観察され、連続曝露では更に顕著であった。先行研究では、発達期以後のトリブチルスズ曝露による体重抑制、神経毒性は顕著ではなかったため、比較すると発達初期の曝露の危険性が示され、また連続曝露による強い毒性が示された。免疫毒性について脾細胞のリンパ球のポピュレーションに関してPan T, NK, cytotoxic T細胞がTBT曝露群で減少を示した。

妊娠ラットについては、TBT曝露群の大脳のTBT濃度の平均は0.218-0.854 $\mu\text{g/g}$ であった。オープンフィールド試験においては、対照群と比較して総移動距離の有意な低下がTBT曝露群に観察され、立ち上がり(壁に向かって、及び中央に向かって)回数もTBT曝露群で有意に低かった。これらは神経毒性を示唆し、また神経伝達物質については、海馬においてDOPAC(ドーパミン代謝産物)及びドーパミンがTBT曝露群で有意に高いという結果となり、母ラットにおいてもTBT曝露により影響はないとは言えなかった。

ただし、TBTの代謝産物であるDBTが、吸収性人工硬膜に含まれていても、触媒として残存する量の5倍程度であれば、約4mmの直径のサンプル膜を頭蓋内に挿入した場合、ラットにオープンフィールド試験の指標に影響は起こらない。PPI試験ではDBTをスズ換算で100ppm含む場合に、PPI testにおける%PPIの有意な低下が観察され、今後の検討が必要である。直径8mm近くの膜を挿入し1ヶ月または2ヶ月飼育した場合は行動試験では対照群との相違は観察されなかった。直径約4mmの膜を挿入した場合、直径8mm近くの膜を挿入し1ヶ月または2ヶ月飼育した場合、いずれも脳各部位の神経伝達物質に部分的に変化が見られたが、各実験を通して一致した所見は得られなかった。なおin vitroのアストロサイト系細胞を用いた検討では、0.5 μM のDBTで細胞の生存率の有意な低下が起こった。一方オクチル酸スズでは100 μM で細胞増殖の低下が起こった。DBTの神経毒性は明らかであった。

結論としては、TBTの曝露により経口曝露では脳内にTBTは検出される。但し経胎盤経母乳曝露の後、曝露を中止しても微量ながら検出は続く。TBTは経胎盤経母乳曝露で行動抑制を示すが、それは離乳後すぐの発達期曝露でも観察され、発達期のTBT曝露の毒性は強い。行動抑制が起きている場合に、中脳での遺伝子変化により、ドーパミン代謝と関連している可能性は示唆されるが、ドーパミンやその代謝産物の脳各部位の濃度と行動抑制が連動しているわけではない。免疫機能はTBT曝露により、主にポピュレーションが変化が見られるために、免疫の変化が間接的に神経毒性にかかわっているのかもしれない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

- ① Tsunoda, M., Ikeuchi, R., Tsuji, M., Inoue, Y., Ito, K., Katagiri, H., Akita, H., Saji, M., Yuba, T., Yamada, T., Tsuchiya, T. and Aizawa, Y. (2012) Evaluation of neurotoxicity of artificial dura mater containing a high concentration of dibutyltin in rats after intracranial implantation. The Kitasato Medical Journal, 42, 67-75.
- ② Ikeuchi, R., Kido, T., Sugaya, C., Katagiri, H., Akita, H., Saji, M., Tsunoda, M. and Aizawa, Y. (2012) Exposure to tributyltin (TBT) via food during developmental stages after weaning, or the exposure via the placenta and their dams' milk, inhibits body weight gain and behaviors in rats. The Kitasato Medical Journal, 42, 57-66.
- ③ Tsuji, M., Inoue, Y., Sugaya, C., Tsunoda, M., Sugaya, T., Takahashi, M., Yuba, T., Tsuchiya, T. and Aizawa, Y. (2010) Higher

toxicity of dibutyltin and poly-L-lactide with a large amount of tin but lower toxicity of poly-L-lactide of synthetic artificial dura mater exhibited on murine astrocyte cell line. YAKUGAKU ZASSHI, 130, 847-855.

- ④ Asakawa, H., Tsunoda, M., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Inoue, Y., Kudo, Y., Satoh, T., Katagiri, H., Akita, H., Saji, M., Wakasa, M., Negishi, T., Tashiro, T. and Aizawa Y. (2010) Enhanced inhibitory effects of TBT chloride on the development of F1 rats. Archives of Environmental Toxicology and Contamination, 58, 1065-1073.

〔学会発表〕(計 25 件)

- ① Ikeuchi, R., Kido, T., Sugaya, C., Tsunoda, M., Katagiri, H., Hayashi, K., Kosaka, T. and Aizawa, Y. The immunotoxic effects of tributyltin on splenocytes in female F1 rats by continuous exposure from the fetus stage through their developing stages. 51st Annual Meeting, Society of Toxicology, 2012 年 3 月 14 日、米国サンフランシスコ市.
- ② Hosokawa, M., Tsunoda, M., Asakawa, H., Kaido, T., Sugaya, C., Inoue, Y., Tashiro, T., Yokoyama, K. and Aizawa, Y. The effects of tributyltin on the bones of F1 rats by exposure via the placenta and their dams' milk and/or food. 51st Annual Meeting, Society of Toxicology, 2012 年 3 月 14 日、米国サンフランシスコ市.
- ③ 角田正史、木戸尊將、池内龍太郎、菅谷ちえ美、片桐裕史、相澤好治、トリブチルスズに胎児期一発達初期曝露されたオス F1 ラットの脾細胞サイトカイン産生に関する検討. 第 18 回免疫毒性学会学術大会、2011 年 9 月 9 日、千葉市.
- ④ 池内龍太郎、峡戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、角田正史、片桐裕史、土屋利江、相澤好治、合成吸収性人工硬膜の安全性評価：動物モデルの 1 か月観察後の脳各部位神経伝達物質測定. Biomedical Research on Trace Elements, 第 22 回日本微量元素学会、2011 年 6 月 1 日、京都市.
- ⑤ 池内龍太郎、木戸尊將、菅谷ちえ美、角田正史、片桐裕史、内村彩子、相澤好治、トリブチルスズに胎児期一発達期曝露された F1 ラットの成長抑制及び行動抑制. 産業衛生学雑誌、第 84 回日本産業衛生学会、2011 年 5 月 18 日、東京.
- ⑥ 辻雅善、井上葉子、菅谷ちえ美、角田正史、菅谷津貴子、高橋正身、柚場俊康、土屋利江、相澤好治、福島哲仁、人工硬膜の主成分であるポリ乳酸ラクチドのアストロサイト系細胞増殖能への影響.

2011 年 3 月、日本衛生学雑誌、66(2), 408 (東日本大震災により学会中止、誌上発表).

- ⑦ Ikeuchi, R., Kido, T., Sugaya, C., Tsunoda, M., Katagiri, H., Uchimura, A., Akita, H., Saji, M. and Aizawa, Y. The neurotoxic effects of tributyltin on male F1 rats by continuous exposure from the fetus stage through their developing stages. 50th Annual Meeting, Society of Toxicology, 2011 年 3 月 8 日、米国ワシントン D. C. 市.
- ⑧ Tsunoda, M., Kido, T., Ikeuchi, R., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Ohta, H., Katagiri, H., Hayashi, K., Kosaka, T., Takeuchi, Y., Tashiro, T. and Aizawa, Y. The effects of tributyltin (TBT) on splenocytes in F1 rats exposed to TBT via placenta, their dam's milk and/or food. 50th Annual Meeting, Society of Toxicology, 2011 年 3 月 7 日、米国ワシントン D. C. 市.
- ⑨ 角田正史、木戸尊將、池内龍太郎、峡戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、工藤雄一朗、林宏一、小坂忠司、竹内裕紀、田代朋子、相澤好治、トリブチルスズ経胎盤・経母乳曝露によるメス F1 ラット 6 週令脾臓リンパ球サブセットの変化. 第 17 回日本免疫毒性学会学術大会、2010 年 9 月 10 日、つくば市.
- ⑩ Tsunoda, M., Takeuchi, Y., Yoshioka, R., Negishi, T., Ikeuchi, R., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Tashiro, T. and Aizawa, Y. Peripheral exposure affects the sensitivity to TBT neurotoxicity after maturation: evaluation by gene expression and behavior analyses. Neuro2010 第 53 回日本神経化学学会大会、2010 年 9 月 4 日、神戸市.
- ⑪ 角田正史、池内龍太郎、峡戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、工藤雄一朗、林宏一、小坂忠司、竹内裕紀、田代朋子、相澤好治、トリブチルスズ経胎盤・経母乳曝露による F1 ラット 6 週令時の胸腺リンパ球サブセットの変化. 第 41 回日本職業・環境アレルギー学会総会、2010 年 7 月 17 日、高崎市.
- ⑫ 池内龍太郎、峡戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、工藤雄一朗、角田正史、竹内裕紀、田代朋子、相澤好治、トリブチルスズ化合物の亜慢性経口曝露による妊娠ラットの脳各部位の神経伝達物質及び体重の変化. 第 21 回日本微量元素学会、2010 年 7 月 3 日、京都市.
- ⑬ 角田正史、峡戸孝也、池内龍太郎、細川まゆ子、工藤雄一朗、土屋利江、相澤好治 (2010) 合成吸収性人工硬膜の安全性評価に関する研究：動物モデルの 2 ヶ月観察後の脳各部位神経伝達物質測定. 第 21 回日本微量元素学会、2010 年 7 月 3 日、

- 京都市。
- ⑭ 角田正史、池内龍太郎、峽戸孝也、細川まゆ子、井上葉子、工藤雄一朗、片桐裕史、田代朋子、相澤好治 (2010) トリブチルスズ (TBT) 二世代曝露によるオスF1ラットの行動に対する影響：オープンフィールド試験による評価。第83回日本産業衛生学会、2010年5月28日、福井市。
- ⑮ 角田正史、浅川秀雄、池内龍太郎、峽戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、辻雅善、工藤雄一朗、相澤好治、トリブチルスズ二世代曝露（経胎盤経母乳・再曝露）による神経伝達物質の変化。第80回日本衛生学会学術大会、2010年5月10日、仙台市。
- ⑯ 池内龍太郎、峽戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、角田正史、片桐裕史、秋田久直、佐治眞理、相澤好治、トリブチルスズ二世代曝露の6週令、9週令のF1ラットに対する prepulse inhibition test。第80回日本衛生学会学術大会、2010年5月10日、仙台市。
- ⑰ Tsunoda, M., Ikeuchi, R., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Kudo, Y., Hayashi, K., Kosaka, T., Takeuchi, Y., Tashiro, T. and Aizawa Y. Immunotoxic effects of tributyltin on splenocytes and thymocytes in female F1 rats at 9 weeks of age after exposure via the placenta, their dams' milk, and/or their food. International Symposium on Occupational and Environmental Allergy and Immune Diseases 2010 in Kyoto, 2010年4月9日、京都市。
- ⑱ Tsunoda, M., Kaido, T., Ikeuchi, R., Hosokawa, M., Sugaya, C., Inoue, Y., Kudo, Y., Akita, H., Saji, M., Takeuchi, Y., Yoshioka, R., Tashiro, T. and Aizawa Y. Evaluation of TBT neurotoxicity in developing male F1 rats by open field tests. 49th Annual Meeting, Society of Toxicology, 2011年3月10日、米国ソルトレーク市。
- ⑲ Kaido, T., Asakawa, H., Takeuchi, Y., Yoshioka, R., Ikeuchi, R., Hosokawa, M., Sugaya, C., Inoue, Y., Kudo, Y., Tsunoda, M., Akita, H., Saji, M., Tashiro, T., Ohhira, S. and Aizawa, Y. (2010) Behavior changes and tributyltin (TBT) concentration in cerebrums of pregnant rats exposed to TBT. 49th Annual Meeting, Society of Toxicology, 2011年3月10日、米国ソルトレーク市。
- ⑳ 角田正史、浅川秀雄、峽戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、片桐裕史、工藤雄一朗、根岸隆之、田代朋子、太田久吉、相澤好治、トリブチルスズ二世代

曝露によるF1ラットの骨変化に関する予備的研究。第19回日本産業衛生学会産業医・産業看護全国協議会、2009年11月7日、秋田市。

- ㉑ 峽戸孝也、細川まゆ子、菅谷ちえ美、井上葉子、角田正史、大平修二、相澤好治 (2009) トリブチルスズ (TBT) 化合物の亜慢性経口曝露による妊娠ラット及びF1世代ラットの大脳中TBTとその代謝産物の濃度。第31回日本中毒学会総会、2009年7月25日、東京。
- ㉒ 角田正史、峽戸孝也、細川まゆ子、工藤雄一朗、土屋利江、相澤好治、合成吸収性人工硬膜の安全性評価に関する研究：動物モデルの2ヶ月観察後の行動学試験。第20回日本微量元素学会、2009年7月3日、岡山市。
- ㉓ Tsunoda, M., Wakasa, M., Negishi, T., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Inoue, Y., Aizawa, Y. and Tashiro, T. Two-generation toxicogenomic study of the effects of tributyltin on the developing rat brain. 第52回日本神経化学会（伊香保）大会、2009年6月24日、伊香保。
- ㉔ 角田正史、峽戸孝也、細川まゆ子、井上葉子、工藤雄一朗、片桐裕史、田代朋子、相澤好治、トリブチルスズ二世代曝露によるF1ラットの行動への影響について～6週令での検討。第82回日本産業衛生学会、2009年5月22日、福岡市。
- ㉕ 峽戸孝也、細川まゆ子、井上葉子、片桐裕史、工藤雄一朗、角田正史、田代朋子、相澤好治、トリブチルスズ化合物の亜慢性経口曝露による妊娠ラットの脳各部位の神経伝達物質の変化。第82回日本産業衛生学会、2009年5月22日、福岡市。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田正史 (Tsunoda Masashi)
北里大学・医学部・准教授
研究者番号：00271221

(2) 研究分担者

工藤雄一朗 (Kudo Yuichiro)
北里大学・医学部・講師
研究者番号：60348505

小西良子 (Konishi Yoshiko)
国立医薬品食品衛生研究所・衛生微生物部・研究員
研究者番号：10195761

田代朋子 (Tashiro Tomoko)
青山学院大学・理工学部・教授
研究者番号：50114541