

令和 7 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K18425

研究課題名（和文）毒性試験の高感度化・効率化を目指したMITAシステムの構築と実践

研究課題名（英文）Construction and practice of MITA system for more sensitive and efficient toxicity testing

研究代表者

池中 良徳（Ikenaka, Yoshinori）

北海道大学・One Healthリサーチセンター・教授

研究者番号：40543509

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、化学物質の神経毒性および肝毒性を高感度かつ非侵襲的に評価する新規手法を開発し、Multi Imaging Toxicity Assay (MITA) システムの構築を目指した。マイクロCTによりラット肝体積の定量評価が可能であることを示し、肝重量・体積の増加とCAR標的遺伝子 (Cyp2b1) の著明な発現上昇との相関を実証した。さらに、アセタミプリド曝露マウス脳のリピドミクス解析では、脂肪酸およびFAHFAを含む15種の脂質に有意な変動が認められ、ROC解析によりAUC 0.9以上の神経毒性バイオマーカー候補を同定した。これにより、毒性発現の初期兆候を捉える評価系の構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、micro-CTやリピドミクスといった先進的分析技術を毒性評価に導入し、薬剤による肝肥大や神経毒性に伴う分子レベルの変化を高感度かつ非侵襲的に検出可能とした点で、従来の毒性試験法を補完・革新する新たな枠組みを提示した。特に、FAHFAや飽和脂肪酸などの脂質の変動を指標とするバイオマーカー評価は、化学物質による影響の早期検出を可能にし、毒性発現機序の解明にも貢献する。また、動物を生かしたまま連続的に観察可能な手法は、3R原則を実現しうる有望な代替手段であり、将来的には国際的な化学物質リスク評価法への応用や標準化も視野に入る。これらの点から、本研究は学術的にも社会的にも高い意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop novel, highly sensitive, and non-invasive methods for evaluating the neurotoxicity and hepatotoxicity of chemical substances, with the goal of establishing the Multi Imaging Toxicity Assay (MITA) system. Using micro-computed tomography (micro-CT), we demonstrated that quantitative assessment of liver volume in rats is feasible and confirmed a correlation between increased liver weight/volume and marked induction of the CAR target gene Cyp2b1. Furthermore, lipidomics analysis of the cerebral cortex in mice exposed to the neonicotinoid pesticide acetamiprid revealed significant alterations in 15 lipid species, including fatty acids and FAHFAs. ROC analysis identified these as candidate biomarkers for neurotoxicity with AUC values greater than 0.9. These findings enabled the construction of a system capable of detecting early molecular signs of toxicity.

研究分野：環境毒性学・環境化学

キーワード：Micro-CT Metabolomics Lipidomics Neurotoxicity Biomarker MITA system

## 1. 研究開始当初の背景

バイオハザードコントロール、即ち健康の維持、食料確保のための病原体の制圧、病原体を媒介する害虫・害獣の駆除は、人類が地球環境で生存するうえで重要な課題であり、殺虫剤は、バイオハザードコントロールに大きな役割を果たしている。一方、殺虫剤を含む農薬は、ヒトが摂取することを前提として散布・使用されるため各企業は莫大な予算を投じてその安全性評価を実施している。しかし、農薬は出荷・使用されてから初めてヒトへの曝露が始まる化学物質であり、安全マージンは取られているとは言え、医薬品に比べてヒトへの健康影響には不明な点が多い。事実、ヒトが罹患する農薬中毒において、動物実験から推定された健康影響と実際の臨床現場で観察される中毒症状とはしばしば大きなギャップがある。何故このようなギャップが生じてしまうのか。それは、時代と共に変遷する“毒性の定義”の多様化と複雑化がその原因の一つであると申請者は考えている。例えば、注意欠陥多動性障害(ADHD)や自閉症スペクトラム障害(ASD)、学習障害(LD)などの機能神経回路形成不全で生じる発達障害、肥満や糖尿病などの耐糖能異常は世界的かつ急激にその発生率が増加しており、これら疾患と化学物質曝露との関係が懸念されている。しかし、これら疾患は従来型の毒性試験法では試験項目に入っていない、もしくは高感度な検出法が確立されておらず、その毒性を評価することが困難な状況である。特に、胎児や幼少期などの発達期に及ぼす健康影響については、この点が顕著である。

殺虫剤を含む化学物質曝露に伴う、リスクを低減するためにも、現在の古典的な毒性試験の高度化・効率化が必要である。

## 2. 研究の目的

以上の背景のもと、当該研究では、“イメージング”と“メタボロミクス”を駆使したバイオマーカー探索による、各種毒性試験、特に神経系や肥満やインスリン抵抗性等の代謝系に対する毒性試験の高度化および効率化を目指す。特に、様々なイメージング手法により薬物投与に伴う表現型の変化を検出する試みは未だ報告が限られており、一連の技術体系を Multi Imaging Toxicity Assay (MITA) システムとし、データの取得およびデータ解析のためのプラットフォームの作成を目指す。また、当該研究で実用可能レベルまで基礎的知見を積み上げる。

## 3. 研究の方法

従来までの毒性試験において、最も問題となっていた点がデータの連続性と感度であった。病理検査は臓器組織における病変を検出する上で有効であるが、侵襲性が高く連続的なデータを取得する事が難しい。一方、記憶や情動認知行動に対する毒性影響を比較的容易に検出する方法として、Elevated Plus Maze test などの各種迷路試験や in vivo の学習試験が挙げられるが、個体差や実験環境による結果のバラツキが大きく、定量的なデータを取得する事が困難である。そこで、当該研究では、マイクロ CT (computed tomography) をはじめとするライブイメージング技術を用いることにより、MITA システムの鍵であるモニタリングの連続性および感度を検証した。

## 4. 研究成果

### 4-(1) マイクロ CT を用いた解析

本研究は、薬剤誘導性肝肥大の非侵襲的かつ高精度な評価手法として、micro-CT (マイクロコンピュータ断層撮影) の有用性を検証し、従来の剖検後評価法(肝重量測定、病理組織学的検査、血液生化学、遺伝子発現解析) との比較を通じてその妥当性を明らかにしたものである。モデル化合物には、CAR (constitutive androstane receptor) の代表的アゴニストであるフェノバルビタールを用いた。CAR は、CYP2B 系酵素の誘導を通じて肝臓の代謝活性や細胞増殖に深く関与し、肝肥大を引き起こすことが知られている。

7週齢の Wistar 系ラット(雄 12 匹、雌 10 匹)を対象に、フェノバルビタールを 3 回腹腔内投与(80 mg/kg)した後、撮影用ベッド上で腹臥位に固定し、Siemens Inveon 装置を用いて micro-CT 撮影を実施した。CT 画像解析では、肝長および第 9 胸椎レベルの胸腔断面積を計測し、それらの積より肝体積を推定した。この推定値は、解剖後に測定筒を用いて得られた肝体積と極めて高い相関( $r=0.96$ )を示し、本手法の信頼性が実証された。また、肝体積の正規化には従来用いられていた T11 胸椎断面積が本研究個体群には適合しなかったことから、CT 画像上の骨体積(>900HU)を新たな正規化指標として導入した点も特徴的である。

解析の結果、雄ラットにおいてフェノバルビタール投与による有意な肝肥大(肝重量、肝体積ともに上昇)が確認された。これに対応して、CAR 標的遺伝子である Cyp2b1 の発現が著しく増加(雄で 628 倍、雌で 2891 倍)しており、CAR 経路の活性化が分子レベルでも確認された。また、

細胞周期関連遺伝子 (Cyclin B1/B2) 胆汁酸代謝関連遺伝子 (Ugt1a1, BAAT) や酸化ストレス応答遺伝子 (Sod1, Txnrd1, Bax など) も一部で有意に変動しており、CAR を介した複合的な転写応答が示唆された。

血液生化学検査では、雄において HDL および総コレステロールの有意な上昇が認められた一方、ALT、ALP などの肝酵素に大きな変化はなく、明確な肝障害とは判定されなかった。病理組織学的にも、肝細胞の有糸分裂像や Kupffer 細胞の軽度な肥大が観察されたものの、壊死や線維化などの深刻な所見は認められなかった。これらの結果より、本モデルにおける肝肥大は、毒性反応というよりも適応的反応としての性質が強いと考えられる。

micro-CT の大きな利点は、生体を犠牲にせず、同一個体を繰り返し撮像できる点にあり、投与後の時間経過による毒性動態を追跡することが可能である。また、骨体積などの内的指標を用いた正規化により、成長ステージの異なる個体間でも比較可能な解析が実現した。今後は、他の化学物質や異なる毒性メカニズム (例: 肝線維化、腫瘍形成) への応用が期待されるとともに、分子生物学的解析と組み合わせることで、より網羅的かつ予測的な毒性評価系の構築が可能となると考えられる。

本研究は、毒性学における micro-CT の活用可能性を示す先駆的研究であり、特に肝臓の形態変化に対する非侵襲的評価指標としての有用性が実証された。今後、CT 技術をベースとした新しい毒性試験法の開発は、動物福祉の観点からも極めて重要であり、3R 原則の実現に寄与するものと期待される。

#### 4 - ( 2 ) LC/Q-TOF/MS を用いたメタボロミクス解析

本研究は、ネオニコチノイド系農薬アセタミプリド (ACE) の神経毒性を高感度に検出するために、マウス大脳皮質における脂質代謝変化を包括的に評価するリポドミクス解析を用いてバイオマーカー探索を行ったものである。ネオニコチノイド (NN) は昆虫に選択的な毒性を示すとされてきたが、近年では哺乳類に対する神経毒性や行動異常も報告されている。本研究では、ACE を 1 回経口投与したマウス (コントロール、低用量群 65 mg/kg、高用量群 130 mg/kg) において、投与 30 分後に大脳皮質を採取し、非標的リポドミクス解析を実施した。

高分解能質量分析 (LC/Q-TOF/MS) により 358 種の脂質が同定され、ROC 解析で  $AUC \geq 0.900$ 、 $fold\ change > 2.0$  かつ統計学的に有意な変動を示した 15 種の脂質が神経毒性バイオマーカー候補として同定された。これらには飽和脂肪酸 (FA) 16:0 (パルミチン酸) を含む 7 種の FA、5 種の FAHFA (脂肪酸エステル化ヒドロキシ脂肪酸)、およびトリアシルグリセロール、LPE などが含まれる。これらの脂質は神経変性疾患や炎症反応に関与するとされる分子群であり、ACE による急性暴露後に短時間で大きく変動した。

経路解析では、特に高用量群において Cer、SM、PC、PS、DG、TG などの脂質クラスに影響が認められ、脳内での酸化ストレス応答や膜構造・シグナル伝達の攪乱が示唆された。加えて、ACE やその代謝物である dm-ACE の大脳皮質中濃度は、投与 30 分後に顕著な蓄積を示し、これは神経毒性作用発現と時間的に一致していた。FAHFA の上昇も急性炎症応答との関連性が考えられ、新たな毒性マーカーとしての可能性が示された。

本研究は、従来法では捉えにくい微細な脳機能障害や分子レベルでの異常を捉える新しい神経毒性評価系を提示するものであり、今後の神経変性疾患早期診断や環境曝露評価への応用が期待される。FA や FAHFA を中心とする脂質変動が、ネオニコチノイドによる脳毒性のメカニズム解明とバイオマーカー開発における鍵となることを明らかにした点で、本研究は高い意義を有している。

#### 4 - ( 3 ) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

本研究は、非侵襲的な毒性評価技術の開発および神経毒性バイオマーカー探索という 2 つの重要な課題に対して、マイクロ CT と LC/Q-TOF/MS を組み合わせた先進的なアプローチを提示した点で、国内外の毒性学研究の中でも先駆的かつ高い意義を有する。特に、micro-CT を用いた肝毒性評価法は、動物を生かしたまま臓器体積の変化を高精度に測定可能であり、毒性研究における 3R 原則 (Replacement, Reduction, Refinement) の実践に大きく貢献するものである。これは、EU REACH 規制や OECD の AOP (Adverse Outcome Pathway) 概念に基づく毒性評価法の変革にも適合する技術であり、国際的なリスク評価フレームワークにも資するものである。

また、アセタミプリド曝露後の脳脂質変動を可視化したリポドミクス解析により、神経変性疾患や環境曝露のリスク評価に応用可能な新規バイオマーカー候補を同定した点は、ヒトへの健康

影響評価に資するものであり、社会的インパクトも大きい。特に FAHFA や飽和脂肪酸類の急性応答的変動は、従来の神経毒性試験では検出困難であった微細な代謝変化を高感度で捉えることに成功しており、これらの知見は今後のヒト疫学研究への応用が期待される。

今後は、得られたバイオマーカー候補を他の農薬や神経毒性物質にも展開し、標準的な毒性評価プロトコルへの統合を目指す。また、同一個体を繰り返し測定可能な micro-CT の利点を活かし、経時的評価に基づく予測毒性モデルの構築を進める。さらに、これらの技術を組み込んだ MITA (Multi Imaging Toxicity Assay) システムの確立と国際標準化を通じて、世界に先駆けた革新的毒性試験の枠組み構築を目指す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 NIMAKO Collins, NAKAYAMA Shouta M. M., YOHANNES Yared Beyene, IKENAKA Yoshinori, ISHIZUKA Mayumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Status Report on Neonicotinoid Pollution in Japan: Emphasis on Human, Animal, and Environmental Health	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Environmental Monitoring and Contaminants Research	6. 最初と最後の頁 69 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5985/emcr.20230004	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 Shinya So, Muthusinghe Devinda S., Koizumi Nobuo, Yoshimatsu Kumiko, Nakayama Shouta M. M., Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of Diazinon Exposure on Urinary Shedding of <i>Leptospira interrogans</i> Serogroup Hebdomadis in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 361 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics11040361	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 MOTOHIRA Kodai, YOHANNES Yared Beyene, IKENAKA Yoshinori, EGUCHI Akifumi, NAKAYAMA Shouta MM, WEPENER Victor, SMIT Nico J, VAN VUREN Johan HJ, ISHIZUKA Mayumi	4. 巻 85
2. 論文標題 Investigation of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on xenobiotic enzyme disruption and metabolomic bile acid biosynthesis in DDT-sprayed areas using wild rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 236 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0490	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 Shinya So, Kawai Yusuke, Kondo Mitsuki, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 265
2. 論文標題 Characteristics of cytochrome P450-dependent metabolism against acetamiprid in the musk shrew ( <i>Suncus murinus</i> )	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 109537 ~ 109537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpc.2022.109537	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 Hirai Anri, Yamazaki Ryo, Kobayashi Atsushi, Kimura Takashi, Nomiyama Kei, Shimma Shuichi, Nakayama Shouta M. M., Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of Changes in Monoamine Neurotransmitters by the Neonicotinoid Pesticide Imidacloprid Using Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 696 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics10110696	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 Hirai Anri, Sugio Shouta, Nimako Collins, Nakayama Shouta M. M., Kato Keisuke, Takahashi Keisuke, Arizono Koji, Hirano Tetsushi, Hoshi Nobuhiko, Fujioka Kazutoshi, Taira Kumiko, Ishizuka Mayumi, Wake Hiroaki, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Ca2+ imaging with two-photon microscopy to detect the disruption of brain function in mice administered neonicotinoid insecticides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09038-7	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 Nimako Collins, Khidkhan Kraisiiri, Kulprasertsri Sittinee, Poapolathep Saranya, Khunlert Paphatsara, Yohannes Yared B., Ikenaka Yoshinori, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Poapolathep Amnart	4. 巻 373
2. 論文標題 Pollution and partitioning of neonicotinoid insecticides in free-grazing ducks and their eggs: Implications for human health	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Environmental Pollution	6. 最初と最後の頁 126099 ~ 126099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envpol.2025.126099	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 NUNOBIKI Sarika, YOSHIMOTO Ayano, ITO Makiko, YONOICHI Sakura, HARA Yukako, ISHIDA Yuya, MORISHITA Rinako, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Effect of the neonicotinoid pesticide clothianidin at a no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) dose on maternal behavior in pregnant mice and their female offspring	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 411 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.24-0372	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 YOSHIMOTO Ayano, NUNOBIKI Sarika, ITO Makiko, YONOICHI Sakura, HARA Yukako, ISHIDA Yuya, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Effects of low-dose subchronic exposure to the phenylpyrazole insecticide fipronil in juvenile mice	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 419 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.24-0531	査読の有無 無
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 Dam-on Adisorn, Nimako Collins, Kulprasertsri Sittinee, Ikenaka Yoshinori, Yohannes Yared B., Nakayama Shouta M. M., Ishizuka Mayumi, Poapolathep Saranya, Poapolathep Amnart, Khidkhan Kraisiri	4. 巻 12
2. 論文標題 Characterization of Neonicotinoid Metabolites by Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Poultry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Toxics	6. 最初と最後の頁 618 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxics12080618	査読の有無 無
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 Hirai Anri, Toda Chitoku, Yohannes Yared Beyene, Collins Nimako, Tamba Mai, Nomiya Kei, Eguchi Akifumi, Hoshi Nobuhiko, Hirano Tetsushi, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 505
2. 論文標題 Role of brain monoamines in acetamidiprid-induced anxiety-like behavior	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 153839 ~ 153839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tox.2024.153839	査読の有無 無
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 Manfo Faustin Pascal Tsagu?, Nimako Collins, Nantia Edouard Akono, Suh Christian Fusi, Chenwi Shu Policap, Cho-Ngwa Fidelis, Moundipa Paul Fewou, Nakayama Shouta M. M., Ishizuka Mayumi, Ikenaka Yoshinori	4. 巻 43
2. 論文標題 Exposure of Male Farmers and Nonfarmers to Neonicotinoid Pesticides in the South-West and Littoral Regions of Cameroon: A Comparative Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Environmental Toxicology and Chemistry	6. 最初と最後の頁 952 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/etc.5842	査読の有無 無
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 Hirano Tetsushi, Ohno Shuji, Ikenaka Yoshinori, Onaru Kanoko, Kubo Shizuka, Miyata Yuka, Maeda Mizuki, Mantani Youhei, Yokoyama Toshifumi, Nimako Collins, Yohannes Yared Beyene, Nakayama Shouta M.M., Ishizuka Mayumi, Hoshi Nobuhiko	4. 巻 484
2. 論文標題 Quantification of the tissue distribution and accumulation of the neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in maternal and fetal mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 116847 ~ 116847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2024.116847	査読の有無 無
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 HARA Yukako, SHODA Asuka, YONOICHI Sakura, ISHIDA Yuya, MURATA Midori, KIMURA Mako, ITO Makiko, NUNOBIKI Sarika, YOSHIMOTO Ayano, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, TABUCHI Yoshiaki, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) clothianidin, a neonicotinoid pesticide, impairs hippocampal memory and motor learning associated with alteration of gene expression in cerebellum	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 340 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0516	査読の有無 無
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 ISHIDA Yuya, YONOICHI Sakura, HARA Yukako, SHODA Asuka, KIMURA Mako, MURATA Midori, ITO Makiko, NUNOBIKI Sarika, YOSHIMOTO Ayano, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, MATSUO Eiko, IKENAKA Yoshinori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Effect of clothianidin exposure at the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in a mouse model of atopic dermatitis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 333 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0515	査読の有無 無
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 YONOICHI Sakura, HARA Yukako, ISHIDA Yuya, SHODA Asuka, KIMURA Mako, MURATA Midori, NUNOBIKI Sarika, ITO Makiko, YOSHIMOTO Ayano, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, YOKOI Yuki, AYABE Tokiyoshi, NAKAMURA Kiminori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on -defensin secretion and gut microbiota in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 277 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0514	査読の有無 無
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13件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 平井杏梨, Yared Beyene Yohannes, Collins Nimako, 丹場舞, 野見山桂, 江口哲史, 星信彦, 平野哲史, 中山翔太, 石塚真由美, 池中良徳
2. 発表標題 ネオニコチノイド誘発性不安様行動における脳内モノアミンの関与
3. 学会等名 第36回 北海道薬物作用談話会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Collins NIMAKO, Yoshinori IKENAKA, Nathaniel OWUSU BOADI, Osei AKOTO, Yared BEYENE, Emmanuel OGBOMIDA, Shouta M.M. NAKAYAMA, Mayumi ISHIZUKA
2. 発表標題 Current Status of Human Exposures to Neonicotinoid Insecticides in Africa; the Ghanaian case study
3. 学会等名 7th International Chemical Hazard Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoya Koike, Anri Hirai, Kei Nomiyama, Akifumi Eguchi, Nobuhiko Hoshi, Tetsushi Hirano, Collins Nimako, Yared Beyene, Mai Tamba, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, Yoshinori Ikenaka
2. 発表標題 Toxicity assesment of neonicotinoid-exposed mice using mass spectrometry
3. 学会等名 7th International Chemical Hazard Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Anri Hirai, Chitoku Toda, Yared Beyene Yohannes, Nimako Collins, Mai Tamba, Kei Nomiyama, Akifumi Eguchi, Nobuhiko Hoshi, Tetsushi Hirano, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, Yoshinori Ikenaka
2. 発表標題 Anxiety-like behavior induced by neonicotinoids and monoamines in the brain
3. 学会等名 7th International Chemical Hazard Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinori Ikenaka, Anri Hirai, Ryo Yamazaki, Atsushi Kobayashi, Takashi Kimura, Kei Nomiyama, Shuuichi Shimma, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka
2. 発表標題 Evaluation of a highly sensitive analytical method for monoamine neurotransmitters using mass spectrometry ~Evaluation of neurotoxicity of neonicotinoid insecticides~
3. 学会等名 8th One Health Lecture Series: Enhance Scientific Collaboration for Healthier Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池中良徳
2. 発表標題 殺虫剤の安全性評価のための高感度・高精度な神経毒性検出法の開発
3. 学会等名 環境化学物質3学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井杏梨、山崎凌、小林篤史、木村享史、野見山桂、新聞秀一、中山翔太、石塚真由美、池中良徳
2. 発表標題 質量分析を用いたモノアミン神経伝達物質の高感度検出
3. 学会等名 環境化学物質3学会合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anri Hirai, Shouta Sugio, Kei Nomiyama, Shuuichi Shimma, Tetsushi Hirano, Shouta M.M. Nakayama, Mayumi Ishizuka, Hiroaki Wake, Yoshinori Ikenaka
2. 発表標題 Sensitive Detection of Activity Changes in the brain by the Neonicotinoids
3. 学会等名 6th International Chemical Hazard Symposium & 6th Symposium of Japan Society for Environmental Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kodai Motohira, Yared Beyene Yohannes, Genya Shimbo, Yuki Mizuno, Shouta Nakayama, Mayumi Ishizuka, Yoshinori Ikenaka
2. 発表標題 Evaluation of the effects of DDT using rats from three generations in vivo experiment based on DDT-sprayed areas
3. 学会等名 1st AJ-CORE/ToRePs Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kodai Motohira, Genya Shimbo, Akifumi Eguchi, Yuki Mizuno, Yared Beyene Yohannes, Shouta Nakayama, Mayumi Ishizuka, Yoshinori Ikenaka
2. 発表標題 The evaluation of hepatomegaly induced by phenobarbital using micro computed tomography (CT) and multiomic analysis comparing with the classical methods
3. 学会等名 6th International Chemical Hazard Symposium & 6th Symposium of Japan Society for Environmental Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinori IKENAKA, Tomoya KOIKE, Akifumi EGUCHI, Kei NOMIYAMA, Collins NIMAKO, Yared BEYENE, Shouta M.M. NAKAYAMA, Mayumi Ishizuka
2. 発表標題 The Challenge of Evaluating Neurotoxicity Using High-Resolution Mass Spectrometry
3. 学会等名 第26回日本内分泌攪乱物質学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yoshinori Ikenaka, Anri Hirai, Collins Nimako, Yared Beyene, Tomoya Koike, Shouta M.M. Nakayama, and Mayumi Ishizuka
2. 発表標題 Detecting disease with mass spectrometry-Case studies and future prospects--Mainly focus on neurotoxicity due to insecticide exposure~
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Prion Research 2024 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Anri Hirai, Collins Nimako, Yared Beyene, Tomoya Koike, Shouta M.M. Nakayama, and Mayumi Ishizuka
2. 発表標題 Development of New Method for Highly Sensitive Detection of Neurotoxicity~Can Mass Spectrometry detect neural disturbances?~
3. 学会等名 9th One Health Lecture Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024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	野見山 桂 (Nomiyama Kei)  (30512686)	愛媛大学・沿岸環境科学研究センター・准教授  (16301)	
研究分担者	新聞 秀一 (Shimma Shuichi)  (30515896)	大阪大学・大学院工学研究科・准教授  (14401)	
研究分担者	杉尾 翔太 (Sugio Shouta)  (30825344)	名古屋大学・医学系研究科・助教  (13901)	
研究分担者	石塚 真由美 (Ishizuka Mayumi)  (50332474)	北海道大学・獣医学研究院・教授  (10101)	
研究分担者	江口 哲史 (Eguchi Akifumi)  (70595826)	千葉大学・予防医学センター・講師  (12501)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	中山 翔太 (Nakayama Shouta) (90647629)	北海道大学・獣医学研究院・准教授  (10101)	
研究分担者	星 信彦 (Hoshi Nobuhiko) (10209223)	神戸大学・農学研究科・名誉教授  (14501)	
研究分担者	平野 哲史 (Hirano Tetsushi) (70804590)	富山大学・学術研究部薬学・和漢系・講師  (13201)	

	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
研究協力者	池中 建介 (Ikenaka Kensuke)	大阪大学・医学系研究科・助教  (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4件

国際研究集会 7th International Chemical Hazard Symposium & 7th Symposium of Japan Society for Environmental Chemistry	開催年 2023年～2023年
国際研究集会 6th International Chemical Hazard Symposium & 6th Symposium of Japan Society for Environmental Chemistry	開催年 2023年～2023年
国際研究集会 1st AJ-CORE/ToRePs Symposium	開催年 2023年～2023年
国際研究集会 8th International Chemical Hazard Symposium & 8th Symposium of Japan Society for Environmental Chemistry	開催年 2024年～2024年

## 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

タイ	タマサート大学	カセサート大学		
----	---------	---------	--	--