

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590756

研究課題名(和文) 高学習能ラットを用いたトリブチルスズの次世代発達神経毒性に関する研究

研究課題名(英文) The study on the neurotoxic effects of tributyltin on F1 Tokai High Avoider rats

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：環境汚染物質であるトリブチルスズ(TBT)について、その次世代毒性を記憶学習能力への影響に焦点を当て調べるために高い学習能力を持つTokai High Avoiderラットを用い実験を行った。妊娠ラットにTBT含有餌を摂取させる経胎盤・経母乳曝露、離乳後の発達期曝露、両方の曝露を行う連続曝露を検討し、シドマン電撃回避試験により記憶学習能力の低下、オープンフィールド試験により自発運動の低下が示され、神経毒性が示唆され、連続曝露で最も顕著であった。

研究成果の概要(英文)：The neurotoxic effects of tributyltin (TBT) on the F1 Tokai High Avoider rats which achieved high learning ability were evaluated by the Sidman electric shock avoidance test and open field test. The F1 rats were exposed to TBT via the placenta, their dams' milk and/or their food or via their food only. The mean values of body weight in the TBT-exposed rats were significantly lower than those of respective control. The avoidance rates of the TBT-exposed rats in the Sidman electric shock avoidance test were significantly lower than those in the control. The locomotor distance of the TBT-exposed rats in the open field test were significantly lower than the respective control over the several time intervals. The number of wall rearing of the TBT-exposed rats were also significantly lower than that of the respective control. The neurotoxic effects were most evident when the rats were exposed to TBT via the placenta, their dams' milk and their food.

研究分野：衛生学

キーワード：トリブチルスズ 神経毒性 F1ラット Tokai High Avoiderラット シドマン電撃回避試験 オープンフィールド試験

### 1. 研究開始当初の背景

漁網や船底の防汚剤として用いられたトリブチルスズ (TBT) は環境汚染化学物質として知られて魚介類の汚染により、人間への曝露が懸念されていた。先進諸国では使用規制が実施されているが、未だに魚介類の汚染は報告されている。TBT の代表的な毒性として神経毒性と免疫毒性がある。これらの毒性は動物実験で明らかにされているが、成獣の実験結果 (Tsunoda et al. 2004) から外挿して判断すると、成人に関しては、現在の一日暫定摂取量と魚介類の汚染レベルを比較すると、大きな問題はないと考えられる。しかしながら、胎児期、授乳期に TBT に曝露された F1 動物に関しては、成獣に関してよりも、より強い神経毒性 (Konno et al. 2005, Tsunoda et al. 2006) や免疫毒性 (Kimura et al., 2005) が示唆され、更なる研究が必要であった。

我々の研究グループでは、TBT の F1 ラット (Wistar ラット) に対する発達神経毒性を検討してきたが、妊娠ラットに 125ppm のレベルで TBT を曝露し、授乳期も引き続き曝露を続けた場合に、メスの F1 ラットをオープンフィールドテストで評価した際に顕著な行動抑制 (自発運動距離の短縮、レアリング回数の減少) が起きることを示した (Asakawa et al., 2010)。この影響は、成長後曝露により強まるが、成長後曝露がなくても影響が残存した。

一方、TBT は海馬に集積するという先行研究があるが、Asakawa et al. では学習能力を評価する PPI test では TBT 曝露によって有意な結果が得られていない。この点に関しては、PPI test が学習より寧ろ適応能力を示す可能性や、Wistar ラットが学習能力の評価に適切な動物かという問題があった。

東海大学が開発した高学習能ラット、Tokai High Avoider (THA) ラットは、シドマン電撃回避試験において、一様に高学習能力を呈する動物であり、高感度に学習能力への影響を捉えることが出来る。この THA ラットを用い TBT の影響を適切な学習能力の判定指標で検討すれば、TBT が学習能力に影響を与えるかどうか、について明らかにすることができる可能性があった。つまり、先行研究では十分に検討し得なかった学習能力に関しての THA ラットの可能性に着目した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、高感度に記憶学習能力の障害を判定できる高学習能ラット、THA ラットを用いて、TBT の二世世代曝露における神経毒性を、特に記憶学習能力に焦点を当てて明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) Wistar ラットにおける二世世代曝露の研究

初回妊娠した Wistar ラットに妊娠期間中及び出産後 3 週間、TBT chloride を 0, 125ppm 含む餌を自由に摂取させた。乳離れ後、オスの F1 ラットを通常餌で飼育し、6 週令時に対照、曝露群をそれぞれ分けて 9 週まで TBT chloride を 0, 125ppm 含む餌を再度経口曝露した。つまり対照群 (control-control, CC 群)、経口曝露群 (control-TBT, CT 群)、経胎盤・経母乳曝露群 (TBT-control, TC 群)、経胎盤・経母乳曝露及び経口曝露群 (TBT-TBT, TT 群) の 4 群を設定した (n=10/群)。F1 ラット 9 週令時の前後 5 日間に、オープンフィールド試験を行った。ラットを 1 m 四方の白色のボックスに置き 30 分間観察を行った。30 分の観察時間の動画記録を専用の解析ソフトで解析し、総行動距離及び時間別行動距離を算出した。また rearing (壁に向かって行った WR、中心に向かって独立して行った場合の center rearing) の回数、情動性の指標である face washing の回数、body washing の回数、排便数、排尿数を記録した。翌日、prepulse inhibition (PPI) test を行い %PPI を prepulse 70, 75dB, 80dB それぞれについて検討した。

#### (2) 発達期曝露による TBT の神経毒性

離乳した THA ラット (4 週令) に TBT chloride を 0 または 125ppm 含む餌を雄 (n=5/群)、雌 (n=4/群) に摂取させた。

6 週令から 10 日間、シドマン電撃回避試験を行い、回避率を算出した。

10 週令時にオープンフィールド試験を行なった。1 m 四方の黒色のオープンフィールドにラットを置き、30 分間観察を行い、30 分の観察時間の動画記録を専用の解析ソフトで解析し、総行動距離及び時間別行動距離 (5 分毎) を算出した。wall rearing (WR), center rearing (CR), face washing (FW), body washing (BW), 排尿、排便の回数を記録した。翌日に PPI test として San Diego Instrument 社製の小動物用驚愕反応測定装置を用い 70, 75, 80dB のいずれかの聴覚刺激を prepulse として与え、その後 120dB の刺激を与え聴性驚愕反応を測定した。prepulse なしの場合と prepulse ありの場合の 120dB に対する反応を比較し、反応抑制の指標 %PPI をそれぞれの prepulse について算出した。

試験終了後、体重を測定し、ラットを安楽死させた後に、肝臓、腎臓、脾臓を摘出し重量を測定し、各臓器の相対重量を計算した。雄雌それぞれについて、対照群と TBT 群の各指標の比較を t test またはマンホイットニーの U test で行なった。

#### (3) 経胎盤・経母乳曝露による TBT の神経毒性

初回妊娠した THA ラットに TBT を 0 または 50ppm 含む餌を自由に摂取させ、F1 ラットの離乳まで曝露を継続した。離乳後、

餌を通常の餌に切り替え引き続き飼育し、6週令に達したところで、シドマン電撃回避試験を10日間行い、10週令に達したところでTHAラットに対してオープンフィールド試験を行った。方法は上記と同様である。その翌日、PPI testを行った。反応抑制の指標となる%PPIをそれぞれのprepulseについて算出した。

安楽死の後に、脳を7部位(大脳、小脳、延髄、中脳、線条体、視床下部、海馬)に分割し、分割後、0.1% cysteine 入り 0.05M perchloric acid で神経伝達物質及びその代謝産物を抽出した。抽出したnorepinephrine (NE), DA, DAの代謝産物 dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), serotonin (5-HT), 5-HTの代謝産物 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) をECD付きHPLCで同時に測定した。

更に免疫毒性を検討するために、オスの脾臓及び胸腺を摘出し重量を測定した。脾臓に関しては脾細胞を分離し、培養プレートにおける培養により付着細胞と非付着細胞に分け、付着細胞をマクロファージとしてLPSを用いて活性化した。活性化後6時間培養し、TRizol試薬を用いてRNAを抽出しcDNAを合成した。cDNAについてリアルタイムPCR法を用い、tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )及びinterleukin 6 (IL-6)について、そのmRNA発現を検討した。House keeping geneについてはGAPDHを用いた。胸腺に関しては胸腺細胞を活性化後、6時間培養し、RNAを抽出しcDNAを合成しcDNAについてリアルタイムPCR法にて、TGF- $\beta$ 及びIL-2のmRNA発現を検討した。

#### (4) 経胎盤・経母乳及び発達期曝露によるTBTの神経毒性

初回妊娠したTHAラットにTBT chlorideを0または50ppm含む餌を自由に摂取させた。この曝露をF1ラットが離乳するまで続け、4週令で離乳後、更にオスおよびメスのF1ラットをTBT chlorideを0または50ppm含む餌で10週令まで飼育した。

6週令から10日間、F1ラットについて、シドマン電撃回避試験を行い評価した。

10週令時にはオープンフィールド試験及びPPI testを行って評価した。

### 5. 研究成果

#### (1) Wistar ラットにおける二世帯曝露の研究

オープンフィールド試験においては、CT群とTT群の総移動距離の平均値がCC群に比べて有意に低かった。TC群に関しては観察後15~20分間の移動距離がCC群に比べて有意に低かった。行動回数に関してはWRの平均値がCT,TC,TT群について、CC群より有意に低かった。CRについてはCT群とTT群の平均値がCC群に比べ有意に低かった。

FW に関して CT 群と TT 群の平均値が CC 群に比べ有意に低かった。PPI に関しては群間で有意性は見られなかった。

#### (2) 発達期曝露によるTBTの神経毒性

シドマン電撃回避試験に関しては、オス、メス共にTBT曝露群で低い値を示し、有意差があったのは、オスの2日目と5日目の前半30分での回避率について、TBTの有意な低値が観察されたことであった(図)。

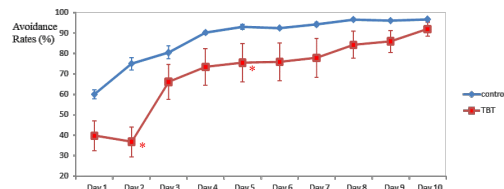


Figure 1. The avoidance rates of the male THA rats exposed to tributyltin in the first 30 minutes of the sessions of Sidman electric shock avoidance test  
Note) Means values are indicated (n = 5). Error bars represent standard errors.  
\*: P < 0.05 compared to the control by Mann-Whitney U test.

オープンフィールド試験に関しては、総行動距離では雄雌共に対照群とTBT群で有意差はなかった。時間別行動距離では20~25分間の行動距離がメスのTBT曝露群で低い傾向にあった(平均値±標準誤差; 対照群 1366±183cm, TBT群 792±206cm)。メスのTBT曝露群は有意差はなかったが5~10分の間を除き行動距離は対照群より低値を示した。行動回数に関しては、雌のみTBT曝露群のFWの回数が対照群に比べて有意に低かった。他の指標に関しては雄雌それぞれ有意差を示さなかった。

%PPIについて70, 75, 80dBのいずれも、雄雌共に対照群とTBT群で有意差はなかった。

体重に関して雌では対照群とTBT群で差はなかったが、雄ではTBT群の体重が対照群に比べて有意に低値を示した。臓器の相対重量に関しては、雄のみ肝臓、腎臓、脾臓について、対照群とTBT群に有意差を示し、TBT群が低値を示した。

#### (3) 経胎盤・経母乳曝露によるTBTの神経毒性

シドマン電撃回避試験に関しては、オスについての検討に関しては、初日の前半30分の回避率がTBT群が対照群に比べて有意に低かった。2~8日の回避率は前半、後半ともTBT群で対照群より低値ではあったが、両群の差は有意ではなかった(図)。

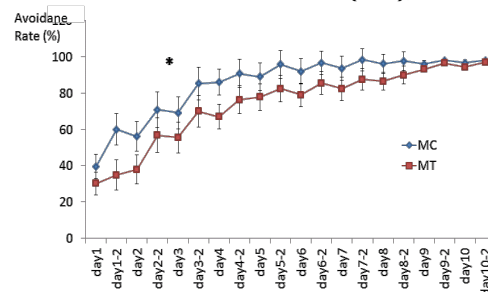


Figure 2. The avoidance rates of the male F1 THA rats exposed to tributyltin via the placenta and their dams' milk in the sessions of Sidman electric shock avoidance test  
Note) Means values are indicated (n = 11 for the control and n = 12 for the TBT group). Error bars represent standard errors. The results of the first 30-minute-sessions were shown at day1, day2 and so on, and those of the second sessions were shown at day1-2, day2-2 and so on. \*: P < 0.05 compared to the control by t test or Mann-Whitney U test.

メスについては、初日の前半の回避率について、TBT 曝露群は対照群に比べて、回避率が低い傾向にあった(P=0.063)。4日目から10日目までの前半の回避率の値は TBT 群が対照群より低かったが、有意性には至らなかった。後半の回避率についても4日目を除き、TBT 群が対照群より低かったが、有意性には至らなかった。

オープンフィールド試験については、移動距離に関しては、オスに関しては有意差が観察されなかった。メスに関して有意性には達しなかったが、試験開始後25分~30分にかけては TBT 群の行動距離が短い傾向にあった。行動回数に関しては、オスにおいて BW 及び FW の回数が TBT 群において対照群より有意に低かった。メスに関しては有意な差が見られなかった。

PPI test に関しては THA ラットは prepulse があると驚愕反応の抑制は顕著であったが、%PPI についてオスに関しては70、75、80dB のいずれも対照群と TBT 群の間で有意差は見られなかった。メスに関しては prepulse が80dBであった場合に、TBT 群の平均値が control に比べて有意に低かった。

体重についてはオス、メス共に TBT 群で有意に低下していた。神経伝達物質に関しては、オスの大脳 NE が TBT 群が対照群に比べ有意に高いという結果となった。他の部位に関しては有意性はなかった。

免疫毒性に関しては、脾臓の相対重量に関しては群間で有意性は見られなかった。脾臓マクロファージにおける炎症系サイトカインの mRNA 発現についても、TNF $\alpha$  及び IL-6 共に群間で有意性は見られなかった。一方、胸腺に関しては、TGF- $\beta$  について、TBT 曝露群で TGF- $\beta$  の mRNA の発現が対照群に比べて有意に低かった。IL-2 に関しては群間で有意差がなかった。

#### (4) 経胎盤・経母乳及び発達期曝露による TBT の神経毒性

オス、メスともに6週令、7週令、8週令の時点、及び10週令時に TBT 曝露群は体重の平均値が対照群より有意に低かった(図)。

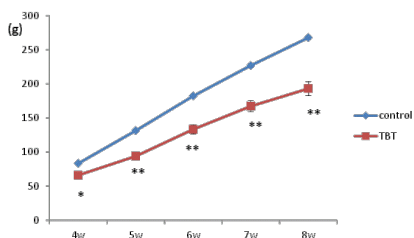


Figure. The body weights of the male F1 THA rats exposed to tributyltin via the placenta, their dams' milk and their food (Note) Means values are indicated (n = 7 for the control and the TBT group, respectively). Error bars represent standard errors. \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01 compared to the control (for 4, 6, 7, 8 weeks of age by Mann-Whitney's U test, for 5 weeks of age by t test).

シドマン電撃回避試験の結果は、オスに関しては、前半30分では6日~10日、後半30

分では10日において、有意に TBT 曝露群の回避率が対照群に比べて低かった(図)。

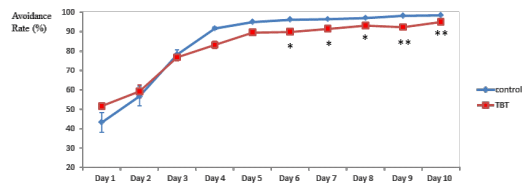


Figure. The avoidance rates of the male F1 THA rats exposed to tributyltin via the placenta, their dams' milk and their food in the first 30 minutes of the sessions of Sidman electric shock avoidance test (Note) Means values are indicated (n = 7 for the control and the TBT group, respectively). Error bars represent standard errors. \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01 compared to the control by Mann-Whitney U test.

メスに関しては、前半30分では1~9日では有意に TBT 曝露群の回避率が低く、後半30分では1~7日、及び10日で回避率が TBT 曝露群で有意に低かった。

オープンフィールド試験に関しては、オスについては、行動距離に関して、試験開始後5~10分、10~15分で、TBT 曝露群の行動距離の平均値が対照群より有意に低かった。

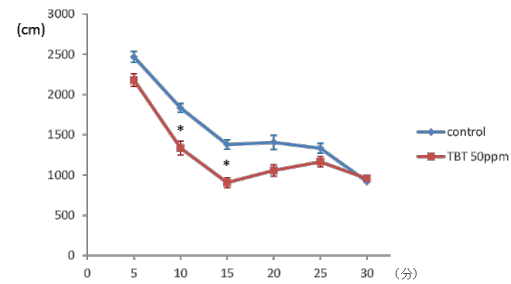


図 TBT に経胎盤・経母乳曝露及び発達期経口曝露されたオスの THA ラットのオープンフィールド試験における時間別行動距離 (注) 平均値及び標準誤差を示す (n=7 for the control, n=6 for the TBT group), \*: P < 0.05 by t test.

また WR の回数について、TBT 曝露群の平均値が対照群より有意に低かった。メスについて行動距離に関して、総合行動距離、試験開始後5~10分、10~15分20~25分、25分~30分の間で、TBT 曝露群の行動距離の平均値が対照群より有意に低かった。有意水準に達しなかった時間でも、TBT 曝露群の行動距離の平均値が対照群より低かった。また WR の回数について、TBT 曝露群の平均値が対照群より有意に低かった。

PPI test に関してはオスについて TBT 曝露群において %PPI が有意水準には達しなかったが低値を示した。一方、メスについては対照群と TBT 曝露群で差は見られなかった。

以上より、Wistar ラットで餌中 TBT 濃度 125ppm の曝露により示唆された神経系への影響は、THA ラットにおいては、125ppm のレベルの発達期曝露により、シドマン電撃回避試験の評価で記憶学習能力の低下が起こることが示唆された。そこで 50ppm に餌中の TBT 濃度を下げ曝露実験を行い、経胎盤・経母乳曝露と、経胎盤・経母乳曝露及び発達期曝露による影響を評価した。TBT 群にはこのレベルでも成長抑制(体重の低下により評価)

が起こることが示唆された。シドマン型電撃回避試験によって評価された記憶学習能力への影響は経胎盤・経母乳曝露のみでも起こるが、経胎盤・経母乳曝露及び発達期曝露により更に強く統計学的な有意性が対照群との間に多く観察された。オープンフィールド試験に関しては、行動距離の低下とWRの低下が示され、自発運動の低下が示唆された。一方、PPI testでは有意な差が殆ど検出されず、シドマン型電撃回避試験に比べると、PPI testで評価される神経系への影響は軽度であった。神経伝達物質や免疫系への影響は観察されたものの、顕著ではなかった。以上よりTBTの記憶学習能力への影響は餌中濃度50ppmで起こることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

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. 査読有。  
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=di7kitae/2012/004201/007&name=0051-0056e&UserID=202.251.200.41>

[学会発表](計21件)

角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、堀口兵剛、木戸尊將、柳澤裕之、遠藤整、渡辺哲。塩化トリブチルスズに胎児期～発達期に曝露されたメスのTokai High Aviderラットにおける記憶学習能力の抑制：シドマン電撃回避試験による検討。第25回日本微量元素学会学術集会、北海道大学(北海道札幌市)。2015年7月5日。

角田正史、杉浦由美子、宮島江里子、木戸尊將、細川まゆ子、堀口兵剛、遠藤整、渡辺哲。トリブチルスズに経胎盤・経母乳及び離乳後経口曝露されたメスのTokai High Aviderラットのオープンフィールド試験。第88回日本産業衛生学会、大阪国際会議場(大阪府、大阪市)。2015年5月16日。

角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、堀口兵剛、木戸尊將、遠藤整、渡辺哲。トリブチルスズに胎児期～発達期曝露された高学習能ラットのオープンフィールド試験。第85回日本衛生学学術総会、和歌山県民文化会館(和歌山県和歌山市)。2015年3月28日。

Tsunoda, M., Kajiwar, K., Hasegawa, Kido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Sugiura, Y.,

Horiguchi, H., Endo, H. and Watanabe, T. The impairment of learning ability of male F1 Tokai High Avider rats exposed to tributyltin via the placenta, their dams' milk, and their food. Society of Toxicology, 54th Annual Meeting and ToxExpo, San Diego Convention Center (San Diego, California, USA). 2015年3月24日。

角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、堀口兵剛、木戸尊將、遠藤整、渡辺哲。トリブチルスズの胎児期～発達期連続曝露によるTokai High Aviderラットの神経毒性：prepulse inhibition testを用いた検討。第4回メタロミクス研究フォーラム、武蔵野大学(東京都西東京市)。2014年11月7日。

角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、木戸尊將、細川まゆ子、澤野恵梨香、田代朋子、遠藤整、渡辺哲。トリブチルスズに経胎盤・経母乳曝露されたTHAラットの胸腺のTGF- $\beta$ 及びIL-2のmRNA。第84回日本衛生学学術総会、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)。2014年5月27日。

角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、木戸尊將、細川まゆ子、澤野恵梨香、田代朋子、遠藤整、渡辺哲。トリブチルスズに経胎盤・経母乳曝露されたTokai High Aviderラットの脾臓マクロファージの炎症性サイトカインのmRNA発現。第87回日本産業衛生学会、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)。2014年5月24日。

Tsunoda, M., Hasegawa, T., Kido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Sugiura, Y., Endo, H. and Watanabe, T. The neurotoxic effects of tributyltin on male F1 Tokai High Avider (THA) rats evaluated by the Sidman electric shock avoidance test. Society of Toxicology, 53rd Annual Meeting and ToxExpo, Phoenix Convention Center (Phoenix, Arizona, USA). 2014年3月25日。

長谷川卓弥、角田正史、菅谷ちえ美、杉浦由美子、木戸尊將、細川まゆ子、田代朋子、澤野恵梨香、遠藤整、渡辺哲。胎生期・授乳期トリブチルスズ曝露によるTokai High Aviderラットの神経伝達物質の変化。第61回日本職業・災害医学会学術大会、学術総合センター(東京都千代田区)。2013年12月1日。

長谷川卓弥、角田正史、菅谷ちえ美、木戸尊將、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。胎生期・授乳期トリブチルスズ曝露による雌Tokai High Aviderラットのオープンフィールド試験における行動距離と滞在時間。第24回微量元素学会学術集会、関西大学百周年記念会館(大阪府吹田市)。2013年6月29日。  
角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、木

戸尊將、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、トリブチルスズに経胎盤・経母乳曝露されたメスの Tokai High Avoider (THA) ラットのシドマン型電撃回避試験による評価 第 24 回微量元素学会学術集会、関西大学百周年記念会館(大阪府吹田市)。2013 年 6 月 29 日。

Tsunoda, M., Hasegawa, T., Sugaya, C., Sugiura, Y., Kido, T., Hosokawa, M., Endo, H., Wataabe, T. and Aizawa, Y. Locomotor distance of male Tokai High Avoider rats exposed to tributyltin via the placenta and their dams' milk. 第 23 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、武蔵野大学(東京都西東京市) 2013 年 6 月 21 日。  
角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、杉浦由美子、木戸尊將、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。トリブチルスズに経胎盤・経母乳曝露されたメスの Tokai High Avoider (THA) ラットにおける prepulse inhibition test. 第 86 回日本産業衛生学会、ひめぎんホール(愛媛県松山市)。2013 年 5 月 17 日。

長谷川卓弥、角田正史、菅谷ちえ美、杉浦由美子、木戸尊將、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。胎生期授乳期トリブチルスズ曝露による雌 Tokai High Avoider (THA) ラットの成長抑制とオープンフィールド試験。第 86 回日本産業衛生学会、ひめぎんホール(愛媛県松山市)。2013 年 5 月 17 日。

長谷川卓弥、角田正史、菅谷ちえ美、木戸尊將、細川まゆ子、杉浦由美子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。胎生期授乳期トリブチルスズ曝露の Tokai High Avoider (THA) ラットのオープンフィールド試験。第 83 回日本衛生学会学術総会、金沢大学(石川県金沢市)。2013 年 3 月 26 日。  
角田正史、長谷川卓弥、菅谷ちえ美、木戸尊將、細川まゆ子、杉浦由美子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。トリブチルスズ経胎盤経母乳曝露の雄 Tokai High Avoider (THA) ラットにおける PPI test. 第 83 回日本衛生学会学術総会、金沢大学(石川県金沢市)。2013 年 3 月 26 日。

Tsunoda, M., Kido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Endo, H., Watanabe, T. and Aizawa, Y. The neurotoxic effects of tributyltin on Tokai High Avoider (THA) rats evaluated by Sidman electric shock avoidance test. Society of Toxicology, 52nd Annual Meeting and ToxExpo, Henry B. Gonzalez Convention Center (San Antonio, Texas, USA). 2013 年 3 月 12 日。

角田正史、木戸尊將、菅谷ちえ美、片桐裕史、相澤好治。トリブチルスズ二世曝露による脾臓マクロファージ及びリンパ球のサイトカイン mRNA 発現に対する影響。第 19 回日本免疫毒性学会・第 61 回日本産業衛生学会アレルギー・

免疫毒性研究会、東京慈恵会医科大学講堂(東京都港区)。2012 年 9 月 16 日。

角田正史、木戸尊將、細川まゆ子、菅谷ちえ美、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。 Tokai High Avoider (THA) ラットにおける TBT の神経毒性。第 3 回メタロミクス研究フォーラム、昭和薬科大学(東京都町田市)。2012 年 8 月 31 日。

角田正史、木戸尊將、菅谷ちえ美、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。トリブチルスズの神経毒性: Tokai High Avoider (THA) ラットの prepulse inhibition test を指標にした検討。第 23 回日本微量元素学会、シェーンバッハ・サボア(東京都千代田区)。2012 年 7 月 5 日。

②角田正史、木戸尊將、菅谷ちえ美、杉浦由美子、細川まゆ子、遠藤整、渡辺哲、相澤好治。 Tokai High Avoider (THA) ラットを用いたトリブチルスズの神経毒性に関する予備的研究。第 85 回日本産業衛生学会、名古屋国際会議場(愛知県名古屋)。2012 年 6 月 2 日

〔図書〕(計 1 件)

角田正史、相澤好治 (2013) [4]脳表面の癒着の発生の背景と人工硬膜使用。In: 佐藤章弘企画編集、体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能。技術情報協会、東京、440 (150-152)。

## 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

大平 修二 (OHIRA, Shuji)  
獨協医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 10118466

渡辺 哲 (WATANABE, Tetsu)  
東海大学・医学部・教授  
研究者番号: 10129744

遠藤 整 (ENDO, Hitoshi)  
東海大学・医学部・講師  
研究者番号: 10550551

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