

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25292170

研究課題名(和文) ニューロン新生を指標とした脳発達リスク評価法の確立に関する研究

研究課題名(英文) Study for establishing a chemical risk evaluation method on brain development utilizing neurogenesis-related parameters

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)・教授

研究者番号：20311392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,500,000円

研究成果の概要(和文)：小規模スクリーニングに適う新規発達神経毒性評価法の体系化を目的に、海馬ニューロン新生をエンドポイントとして、ラットで各モデル物質での標的性と傷害の機序を明らかにした。同様の傷害性はマウスでも確認され、メチル化変動遺伝子の網羅的解析により、影響が不可逆な物質と可逆的物質のそれぞれで見出された介在ニューロン遺伝子の過メチル化の持続、可逆性を確認した。更に、発達期曝露系で見出した介在ニューロン遺伝子の過メチル化は成熟期曝露障害時には認めなかったが、形態形成遺伝子はラットの系で不可逆な発現障害を示した。以上より、メチル化変動による不可逆影響分子指標を取り入れた発達神経毒性評価法の体系化が前進した。

研究成果の概要(英文)：To construct an efficient evaluation system of developmental neurotoxicity applicable for small-scale screening, disruption mechanism and toxicity target of model compounds in the hippocampal neurogenesis were elucidated using rats. The similarity in the effect was confirmed in mice, and one interneuron gene revealing a sustained promoter region hypermethylation was identified with the compound showing irreversible effects by global genomic methylation analysis, while the compound showing reversible effects revealed one interneuron gene hypermethylated transiently. Moreover, hypermethylation of an interneuron gene identified by developmental exposure was lacked after adult-stage exposure. Conversely, a morphogenesis-related gene showing irreversible hypermethylation in mice also revealed irreversible in rats. Thus, incorporation of molecular markers for irreversibility based on genomic hypermethylation was found to be effective for evaluation of developmental neurotoxicity.

研究分野：農学

キーワード：発達神経毒性 ニューロン新生 海馬歯状回 毒性評価法 メチル化変動

1. 研究開始当初の背景

ほ乳類の脳には発達期に活発で生後も続くニューロン新生を行う特有な構造がある。その内、学習・記憶の中核である海馬歯状回の顆粒細胞層下帯には神経幹細胞や前駆細胞が存在し、顆粒細胞系譜の幹細胞の自己複製をはじめ、前駆細胞の増殖、分化、成熟等の過程の解析が可能である。更に、歯状回門に分布する GABA 性介在ニューロンは顆粒細胞の移動、分化を制御し、これらの分布異常はニューロン新生異常を示唆する。よってこれらの部位の解析は化学物質によるニューロン新生傷害の評価に適うと考えられる。

一方、エピジェネティックな遺伝子発現制御系であるゲノムのメチル化変化は、発がん等の種々の病的過程に加えて神経発生の過程にも寄与する。メチル化変化は分裂後の子孫細胞に受け継がれるため、神経幹細胞で異常なメチル化変動が生じると、遺伝子発現プログラムに変調をきたし、細胞分化異常を生じて脳の高次機能に影響を与える可能性がある。特に過メチル化により下方制御される遺伝子群は不可逆的影響の責任遺伝子となる可能性がある。

発達神経毒性の標的として神経幹細胞や前駆細胞が第一に挙げられるが、その他、ニューロン新生時の神経突起やシナプスの形成、髄鞘形成の過程は大人で誘発される神経毒性と共通する標的となりうる。しかし、大人が感受性を示す神経毒性物質の発達期ニューロン新生標的性を証明した例は、後述する我々の報告したアクリルアミドやマンガン(Mn)のみである。

研究代表者らは発達神経毒性評価法の確立を目指して、ラットやマウスを用いた分子指標を導入して海馬歯状回に着目したニューロンの新生傷害検出系を構築してきた。即ち、顆粒細胞の幹細胞と各ステージの前駆細胞の分布を解析して標的となる細胞と共に、門部の GABA 性介在ニューロンの分布やその幼若性、更にはニューロン新生を制御するアセチルコリン作動性入力受容体の変動を検討し、ニューロン新生傷害の標的性と制御系の反応について全容の把握に努めた。

これまでに、ニューロンの移動異常を誘発する発達期甲状腺機能低下、弱い抗甲状腺作用の知られている臭素化難燃剤、大人に対して軸索傷害を誘発するアクリルアミド、成熟動物でドパミン作動性ニューロンを傷害する Mn、コリンエステラーゼ阻害剤のクワリピリフォス、あるいはタバコ煙成分のニコチンのラットないしマウスに対する発達期曝露によって、海馬歯状回における顆粒細胞系譜のニューロン新生傷害と介在ニューロンの反応性を検出した。多くは成熟過程に入った分化後期の傷害であったため、成熟神経に対する毒性物質による発達期ニューロン新生傷害の可能性が懸念された。一方、Mn のマウス発達期曝露例でも分化後期に傷害性が見られたが、CpG アイランドのメチル化増

加と遺伝子発現低下を示した遺伝子群として、顆粒細胞の分化制御を担う介在ニューロン性の parvalbumin の他、神経幹細胞の転写因子である Nr2f1、神経幹細胞に発現して形態形成に関与する midline 1 (Mid1)を見出した。このことは、既に神経幹細胞の段階でメチル化異常が生じ、後の分化段階で不可逆的影響を誘発している可能性を示唆している。

2. 研究の目的

化学物質の神経発達への影響を評価するラットを用いた発達神経毒性試験法は、コストや評価の効率性・有効性の面で課題があり、小規模スクリーニングに適う発達期に固有な病理発生に基づいた評価系の確立が求められている。発達期に活発なニューロン新生はニューロンの分化・成熟過程を含み、成熟神経に対する毒性物質の標的となりうる。本研究では、学習・記憶の中核である海馬歯状回のニューロン新生に着目し、ラットの系で、神経幹細胞の他、シナプス・軸索や髄鞘の形成過程を標的とした傷害機序を解明する。更に、マウスの系で、新生ニューロンに受け継がれる遺伝子のメチル化変動を網羅的にスクリーニングした後、ラットで評価可能な影響の不可逆性指標を確立する。これにより新概念の「発達神経毒性評価法」が体系化される。

3. 研究の方法

(1) ニューロン新生に対する標的性の検討

異なる神経毒性を示す種々の化学物質を用いたラット及びマウスの発達期曝露を行い、海馬歯状回のニューロン新生に対する標的性の検討を行った。被験物質には神経幹細胞や前駆細胞の増殖阻害を誘発することが知られているメチルニトロソ尿素(MNU)、軸索障害物質である 3,3'-イミノジプロピオニトリル(IDPN)及びグリシドール、髄鞘形成障害物質であるヘキサクロルフェン(HCP)、脳内に蓄積し神経毒性を誘発することが知られている Mn 及び酢酸鉛を選択した。動物実験は OECD テストガイドライン 426 を基に、妊娠ラット(MNU、IDPN、HCP)あるいはマウス(MNU、IDPN、HCP、グリシドール、酢酸鉛)を用い、MNU を除き妊娠 6 日から離乳時(生後 21 日目)まで母動物に対して被験物質を混餌あるいは飲水投与により曝露した。MNU は胎生後期に母動物に腹腔内投与した。それぞれの群の児動物と全ての母動物を生後 21 日目と生後 77 日目に解剖してパラホルムアルデヒド液による灌流固定を行い、脳のパラフィン包埋切片を作製して病理組織学的解析を実施した。児動物について、海馬歯状回のニューロン新生傷害を検出するために、顆粒細胞層下帯にある顆粒細胞系譜の変動とその増殖性、アポトーシスをそれぞれ、各種抗体を用いた免疫染色(GFAP、PAX6、TBR2、DCX、TUC-4、NeuN、PCNA、midline 1 等)、TUNEL アッセイにより行うとともに顆粒細

胞層に分布する神経可塑性に関わる最初期遺伝子(ARC, FOS)の陽性細胞の定量解析を実施した。また海馬歯状回門に分布するGABA 性介在ニューロンの変動についても免疫染色(parvalbumin、calbindin D-28K、calretinin、somatostatin 等)を実施し定量解析を行った。更に生後 21 及び 77 日目に採取した児動物の全脳をメタカーン液で固定した後海馬歯状回を 1 mm 径の生検トレパンを用いてくり抜いて採材し、抽出まで-80°C で保存した。メタカーン固定試料から total RNA、genome DNA を抽出し、それぞれ遺伝子発現解析及びメチル化変動解析に供した。

(2) メチル化変動による不可逆的影響指標の探索

マウスを用いた IDPN、HCP、MNU の曝露で得られた海馬歯状回の DNA サンプルを用いて、次世代シーケンシング法による網羅的メチル化遺伝子解析を行った。得られた過メチル化遺伝子候補に関して、定量的リアルタイム RT-PCR 法による mRNA 発現量解析を行い、遺伝子発現低下の有無を確認した。また、プロモーター領域の CpG アイランドまたは CpG サイトのメチル化状態の解析をメチル化特異的 PCR 法またはパイロシーケンス法を用いて行った。更にメチル化配列の特定ができた遺伝子は免疫組織化学的解析を行い、分子発現の分布変動を確認した。

(3) 成熟動物及びラットにおける過メチル化遺伝子の反応

Mn 曝露による成熟マウスにおけるニューロン新生に対する標的性の検討を行うため、28 日間の経口及び静脈内投与、56 日間の経口投与を実施した。投与 28 及び 56 日後に脳を採材し、病理組織学的検索、遺伝子発現解析及びメチル化変動解析を実施した。

甲状腺機能低下症モデルを用いて、過メチル化遺伝子の影響について検討した。メチマゾールを妊娠ラット(発達期曝露)及び成熟ラット(成熟期曝露)に曝露し、脳を採材して病理組織学的検索を実施した。

4. 研究成果

(1) ニューロン新生に対する標的性の検討

IDPN

マウスの発達期曝露では、離乳時に有糸分裂後ニューロンの増加、グルタミン酸受容体遺伝子の発現減少がみられた。成熟後に神経幹細胞、神経前駆細胞及び有糸分裂後ニューロン、神経可塑性に関与する最初期遺伝子陽性細胞の減少、幹細胞制御遺伝子の発現変動を認められたが、GABA 性介在ニューロン数の変動は確認されなかった。一方、ラットでは、離乳時に GABA 性介在ニューロンサブポピュレーション数の減少、顆粒細胞層の神経可塑性に関与する最初期遺伝子陽性細胞の増加、GABA 性介在ニューロンに影響を及ぼす遺伝子の発現減少が認められた。しかし成熟

後では、顆粒細胞系譜及び歯状回門における介在ニューロン数に変動はみられず、遺伝子発現変動も認めなかった。以上より、マウスでは顆粒細胞系譜を標的とした遅発的な影響を検出したのに対し、ラットでは GABA 性介在ニューロンを標的とした可逆的な変化が確認された。

HCP

マウスの発達期曝露実験では、離乳時に神経幹細胞及び神経前駆細胞が減少したが、成熟時には変化が消失し、影響の可逆性が示唆された(図 1)。一方、ラットでは離乳時のみで神経前駆細胞の減少およびアポトーシスの増加を確認した。GABA 性介在ニューロンに関しては、マウス及びラットで分布の変動はなかったが、海馬歯状回のニューロン新生を制御しているコリン作動性入力のアセチルコリン受容体遺伝子の発現減少がマウス及びラットで離乳時に共に見出された。以上より、HCP の発達期曝露は、ラットとマウス共に可逆的なニューロン新生障害を誘発する可能性が示唆された。

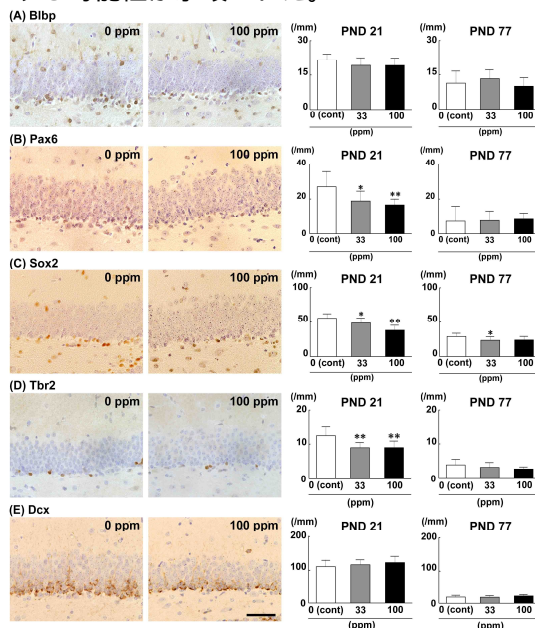


図 1. HCP のマウス発達期曝露による顆粒細胞層下帯における指標分子発現変動

MNU

マウス及びラットの発達期曝露実験共に、離乳時にニューロン新生過程後期の前駆細胞の減少と、それに伴う介在ニューロンサブポピュレーションの分布変化が認められたものの、成熟後には回復した。以上より、MNU の発達期曝露では、ニューロン新生への可逆的な影響を誘発する可能性が示唆された。

酢酸鉛

マウスの発達期曝露では、離乳時に神経前駆細胞及び細胞増殖マーカー陽性細胞の減少、GABA 性介在ニューロンサブポピュレーション数の増加が観察され、顆粒細胞系譜関連遺伝子、グルタミン酸受容体及びコリン作動性受容体関連遺伝子の発現変動が認めら

れた。成熟時では神経前駆細胞及び GABA 性介在ニューロンの増加がみられ、顆粒細胞系譜関連遺伝子及びグルタミン酸受容体関連遺伝子の発現変動が認められた。以上より、酢酸鉛の発達期曝露は、ニューロン新生の分化中期の傷害性とそれに対する歯状回門の GABA 性介在ニューロンの持続的な増加を誘発することが確認された。

グリシドール

マウスの発達期曝露では、離乳時には、顆粒細胞系譜及び GABA 性介在ニューロンの細胞数に変動は認められなかった。成熟時では、顆粒細胞系譜に変動は認められなかったが、GABA 性介在ニューロンサブpopulation数の減少が認められた。以上より、グリシドールの遅発的な GABA 性介在ニューロンへの影響を見出した。

(2) メチル化変動による不可逆的影響指標の探索

IDPN

次世代シーケンシング法による網羅的解析により、IDPN の発達期曝露によってプロモーター領域で過メチル化を示す 24 遺伝子を抽出した。このうち、3 遺伝子 (*Kiss1*, *Edc4*, *Mrp138*) でメチル化配列を特定し (図 2) RNA 発現量の減少を確認した。*Mrp138* では成熟時においても過メチル化が持続した。*MRPL38* はミトコンドリアの構造および機能維持に参与する分子であり、免疫染色により、歯状回門の GABA 性介在ニューロンにおける発現細胞数が不可逆的に減少していた (図 3)。このことから IDPN の発達期曝露によるエピジェネティックな機序を介したニューロン新生障害が示唆された。

Original sequences analyzed (Before Na-bisulfite treatment)

Kiss1

5'-GGCGGTGGTGGTGCACGCCCTTAATCCAGCAGCTGGGAGGTAGAGGCAGGCGGATTTCTG
AGTTCAAGGCCAGCCT-3'

Edc4

5'-CGGACGCGAGTCCGGGCGGGCGGTTTGCGAAGCTG-3'

Mrp138

5'-GCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCGCGGCTCT-3'

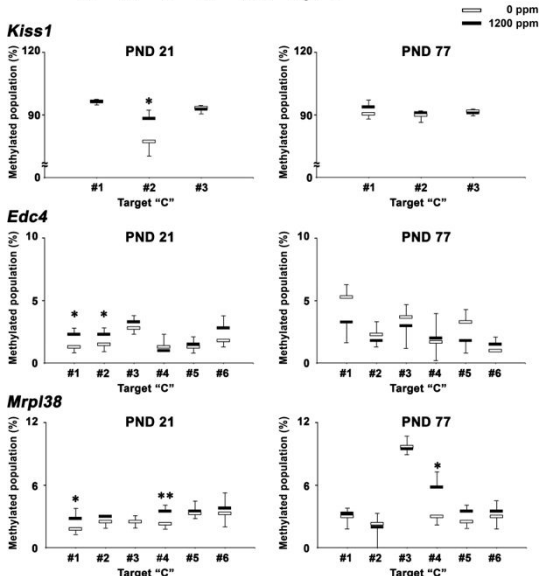


図 2. IDPN 発達期曝露により過メチル化配列が確認された遺伝子

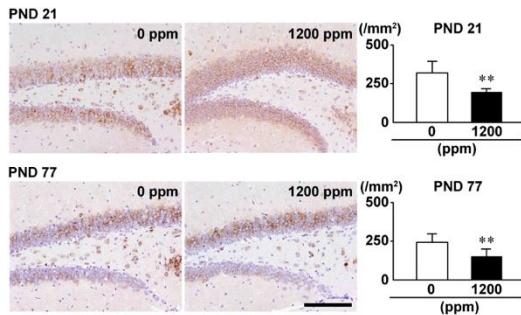


図 3. IDPN 発達期曝露による MRPL38 の海馬歯状回での発現細胞分布の変化

HCP

次世代シーケンシング解析による網羅的解析により、HCP の発達期曝露によってプロモーター領域で過メチル化を示す 19 遺伝子を抽出した。このうち、3 遺伝子 (*Dlx4*, *Plcb4*, *Dmrt1*) でメチル化配列を特定し、RNA 発現量の減少を確認した。*Dlx4* では成熟時においても過メチル化が持続した。*Dlx4* は、GABA 性介在ニューロンの分化・成熟に参与する分子であり、免疫染色を行った結果、離乳時に歯状回門で発現細胞の有意な減少が確認されたが、成熟時では発現分布変動はなく可逆的であった。以上より、HCP の発達期曝露によりエピジェネティックな機序を介してニューロン新生が障害された可能性が示唆されたが、発現分布変動は可逆的であった。

MNU

次世代シーケンシング解析によるメチル化変動遺伝子の網羅的解析及び定量的遺伝子発現解析を行った結果、プロモーター領域の過メチル化と共に遺伝子発現低下が確認された遺伝子は見出されなかった。

(3) 成熟動物及びラットにおける過メチル化遺伝子の反応

Mn

成熟マウスを用いた 56 日間曝露により type-2 神経前駆細胞 ~ 未熟神経細胞を標的とした傷害性が見出された。同時に parvalbumin 発現細胞の分布減少及び mRNA 発現低下も確認された。しかし、先の実験で得られた *Pvalb* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化は確認されなかった。以上より、発達期曝露で見出された *Pvalb* 遺伝子の過メチル化による制御破綻は、成熟期曝露では生じない可能性が示唆された。

メチマゾール

ラットの発達期曝露では、離乳時及び成熟時において顆粒細胞系譜での midline 1 の様性細胞数の減少が確認された。また、成熟期曝露においても同様に midline 1 の発現減少が確認された。midline 1 は、先のマウスの Mn 発達期曝露実験で遺伝子プロモーター領域のメチル化による遺伝子発現低下を確認

している分子であることから、*Mid1* 遺伝子の過メチル化による影響は、マウス及びラットで共通である可能性が示唆された。また、成熟期曝露においても検出できる可能性が示唆された。

以上より、海馬ニューロン新生をエンドポイントとして、ラットとマウスを用いて各モデル物質での標的性と傷害の機序を明らかにした。マウスでのメチル化変動遺伝子の網羅的解析により、不可逆的なニューロン新生傷害遺伝子指標の探索を実施した結果、過メチル化による遺伝子発現低下を介してニューロン新生傷害を誘発する可能性のある *Mrpl38* 及び *Dlx4* を見出した。*MRPL38* に関しては、不可逆的な発現減少が確認できたことから、不可逆的なニューロン新生傷害の指標となる可能性が示唆された。更に、Mn の発達期曝露系で見出した介在ニューロン遺伝子である *Pvalb* の過メチル化は成熟期曝露障害時には認めなかったが、形態形成遺伝子 *Mid1* はラットの系で不可逆な発現障害を示した。これらの一連の成果により、海馬歯状回のニューロン新生に着目した発達神経毒性評価法の体系化に向けた試みが前進した。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Kato, M., Abe, H., Itahashi, M., Kikuchihara, Y., Kimura, M., Mizukami, S., Yoshida, T., Shibutani, M.: Maternal exposure to hexachlorophene targets intermediate-stage progenitor cells in the hippocampal neurogenesis involving myelin vacuolation of cholinergic and glutamatergic inputs in mice. *J. Appl. Toxicol.* 36(2): 211–222, 2016. doi: 10.1002/jat.3162. 【査読有】

Itahashi, M., Abe, H., Tanaka, T., Mizukami, S., Kikuchihara, Y., Yoshida, T., Shibutani, M.: Maternal exposure to 3,3'-iminodipropionitrile targets late-stage differentiation of hippocampal granule cell lineages to affect brain-derived neurotrophic factor signaling and interneuron subpopulations in rat offspring. *J. Appl. Toxicol.* 35(8): 884–894, 2015. doi: 10.1002/jat.3086. 【査読有】

Kikuchihara, Y., Abe, H., Tanaka, T., Kato, M., Wang, L., Ikarashi, Y., Yoshida, T., Shibutani, M.: Relationship between brain accumulation of manganese and aberration of hippocampal adult neurogenesis after oral exposure to manganese chloride in mice. *Toxicology* 331: 24–34, 2015. doi: 10.1016/j.tox.2015.02.005. 【査読有】

Shibutani, M.: Hippocampal neurogenesis as a critical target of neurotoxicants contained in foods. *Food Safety* 3(1): 1–15, 2015. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2014038. 【査読有】

Itahashi, M., Abe, H., Tanaka, T., Mizukami,

S., Kimura, M., Yoshida, T., Shibutani, M.: Maternal exposure to hexachlorophene targets intermediate-stage progenitor cells of the hippocampal neurogenesis in rat offspring via dysfunction of cholinergic inputs by myelin vacuolation. *Toxicology* 328: 123–134, 2015. doi: 10.1016/j.tox.2014.12.009. 【査読有】

Tanaka, T., Wang, L., Kimura, M., Abe, H., Mizukami, S., Yoshida, T., Shibutani, M.: Developmental hypothyroidism abolishes bilateral differences in sonic hedgehog gene control in the rat hippocampal dentate gyrus. *Toxicol. Sci.* 144(1): 128–137, 2015. doi: 10.1093/toxsci/kfu266. 【査読有】

Itahashi, M., Wang, L., Shiraki, A., Abe, H., Tanaka, T., Murakami, T., Yoshida, T., Shibutani, M.: *N*-Methyl-*N*-nitrosourea during late gestation results in concomitant but reversible progenitor cell reduction and delayed neurogenesis in the hippocampus of rats. *Toxicol. Lett.* 226(3): 285–293, 2014. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.02.018. 【査読有】

Takimoto, N., Liyun, W., Itahashi, M., Ogawa, T., Segawa, R., Hara, S., Murakami, T., Suzuki, K., Shibutani, M.: Maternal single injection of *N*-methyl-*N*-nitrosourea to cause microcephaly in offspring induces transient aberration of hippocampal neurogenesis in mice. *Toxicol. Lett.* 226(1): 20–27, 2014. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.014. 【査読有】

[学会発表](計 16 件)

河嶋 将司、吉田 敏則、渋谷 淳、他 4 名：軸索遠位端傷害物質グリシドールのマウスへの発達期曝露による海馬歯状回におけるニューロン新生への影響。第 43 回日本毒性学会学術年会、「ウインクあいち(愛知県・名古屋市)」, 第 43 回日本毒性学会学術年会要旨集: P-66, p.76, 6 月 29 日–7 月 1 日, 2016

長谷川 也須子、吉田 敏則、渋谷 淳、他 4 名：酢酸鉛の発達期曝露によるマウス海馬歯状回のニューロン新生に対する影響。第 32 回日本毒性病理学会学術集会、「サンポートホール高松・かがわ国際会議場・展示場(香川県・高松市)」, 第 32 回日本毒性病理学会学術集会講演要旨集: P-14, p.80, 1 月 28 日–29 日, 2016

田中 猛、吉田 敏則、渋谷 淳、他 3 名：イミノジプロピオニトリル発達期曝露によるマウス海馬歯状回ニューロン新生に対する晩発影響とエピジェネティクス毒性。第 32 回日本毒性病理学会学術集会「サンポートホール高松・かがわ国際会議場・展示場(香川県・高松市)」, 第 32 回日本毒性病理学会学術集会講演要旨集: O-23, p.70, 1 月 28 日–29 日, 2016

Yousuke Watanabe, Toshinori Yoshida, Makoto Shibutani, 他 6 名: Late effect of developmental exposure to

3,3'-iminodipropionitrile on neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in mice. 13th European Congress of Toxicologic Pathology in collaboration with the British Society of Toxicological Pathology, 「 Guildford, (United Kingdom)」, Poster Abstracts p.85 (P27), 9月22日-25日, 2015

長谷川 也須子、吉田 敏則、渋谷 淳、他 6名：イミノジプロピオニトリル発達期曝露によるマウス海馬歯状回のニューロン新生に対する晩発影響。第 158 回日本獣医学会学術集会, 「北里大学獣医学部(青森県・十和田市)」, 第 158 回日本獣医学会学術集会講演要旨集：BO-45, p.296, 9月7日-10日, 2015

板橋 恵、吉田 智則、渋谷 淳、他 7 名：イミノジプロピオニトリルのマウスへの発達期曝露による海馬歯状回における離乳時および成熟時ニューロン新生に対する影響。第 42 回日本毒性学会学術年会, 「石川県立音楽堂/金沢市アートホール/ホテル日航金沢(石川県・金沢市)」, 第 42 回日本毒性学会学術年会要旨集：P-116, S 254, 6月29日-7月1日, 2015

白木 彩子、吉田 智則、渋谷 淳、他 7 名：メチルニトロソ尿素 (MNU)の発達期曝露によるマウス海馬歯状回におけるニューロン新生への影響。第 42 回日本毒性学会学術年会, 「石川県立音楽堂/金沢市アートホール/ホテル日航金沢(石川県金沢市)」, 第 42 回日本毒性学会学術年会要旨集：P-29, S 211, 6月29日-7月1日, 2015

加藤 瑞穂、吉田 敏則、渋谷 淳、他 8 名：脱髄誘発物質ヘキサクロロフェンのマウスへの発達期曝露による離乳時の海馬ニューロン新生に対する影響。第 157 回日本獣医学会学術集会, 「北海道大学高等教育推進機構(北海道札幌市)」, 第 157 回日本獣医学会学術集会講演要旨集：BO-64, p.350, 9月9日-12日, 2014

菊地原 陽、吉田 敏則、渋谷 淳、他 7 名：28 日間反復投与毒性試験の枠組みでのマンガン投与による海馬歯状回ニューロン新生傷害の検討。第 157 回日本獣医学会学術集会, 「北海道大学高等教育推進機構(北海道札幌市)」, 第 157 回日本獣医学会学術集会講演要旨集：BO-65, p.351, 9月9日-12日, 2014

板橋 恵、吉田 敏則、渋谷 淳、他 5 名：脱髄誘発物質ヘキサクロロフェンの発達期曝露によるラット海馬歯状回における離乳時ニューロン新生に対する影響。第 41 回日本毒性学会学術年会, 「神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)」, 第 41 回日本毒性学会学術年会要旨集：P-18, p.251, 7月2日-4日, 2014

渋谷 淳、Wang Liyun：ニューロン新生障害を標的とした脳発達エピジェネティック毒性。シンポジウム 17：「発生・発達毒性におけるエピジェネティクス研究の新

展開」, 第 41 回日本毒性学会学術年会, 「神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)」, 第 41 回日本毒性学会学術年会要旨集：S-17-3, p.108, 7月2日-4日, 2014

渋谷 淳：ニューロン新生-神経発生毒性の新たな標的性。シンポジウム：神経発生毒性を捉える新たなアプローチ。第 30 回日本毒性病理学会学術集会, 「あわぎんホール(徳島県徳島市)」, 第 30 回日本毒性病理学会学術集会講演要旨集：SY-2, p.46, 1月30日-31日, 2014

板橋 恵、鈴木 和彦、吉田 敏則、渋谷 淳、他 4 名：イミノジプロピオニトリルのラットへの発達期曝露による海馬歯状回における離乳時ニューロン新生に対する影響。第 30 回日本毒性病理学会学術集会, 「あわぎんホール(徳島県徳島市)」, 第 30 回日本毒性病理学会学術集会講演要旨集：P-05, p.67, 1月30日-31日, 2014

Wang Liyun、鈴木 和彦、吉田 敏則、渋谷 淳、他 4 名：イミノジプロピオニトリル発達期曝露によるマウス海馬歯状回の神経発生に及ぼす影響。第 30 回日本毒性病理学会学術集会, 「あわぎんホール(徳島県徳島市)」, 第 30 回日本毒性病理学会学術集会講演要旨集：P-03, p.66, 1月30日-31日, 2014

板橋 恵、渋谷 淳、他 4 名：ラット海馬歯状回でのニューロン新生開始時期である胎齢後期でのメチルニトロソ尿素(MNU)の短期間投与による離乳時ニューロン新生への影響。第 40 回日本毒性学会学術集会, 幕張「幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)」, 第 40 回日本毒性学会学術集会講演要旨集：P-130, p.S331, 6月17-19日, 2013

滝本 憲史、鈴木 和彦、渋谷 淳、他 7 名：母動物への methylnitrosourea 単回腹腔内投与によるマウス児動物海馬歯状回のニューロン新生に対する影響。第 40 回日本毒性学会学術集会, 「幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)」, 第 40 回日本毒性学会学術集会講演要旨集：P-44, p.S288, 6月17-19日, 2013

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渋谷 淳 (SHIBUTANI, Makoto)
東京農工大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号：20311392

(2) 研究分担者

吉田 敏則 (YOSHIDA, Toshinori)
東京農工大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号：80726456

鈴木 和彦 (SUZUKI, Kazuhiko)
東京農工大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号：00366626