助成番号 173066	５－２

研 究 成 果 報 告 書

（国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿）

研究テーマ（和文） AB	環境中化学物質による「ストレス応答系のかく乱」を検出可能な新規影響評価法の開発			
研究テーマ（欧文） AZ	Development of a new method to detect disrupting effects on stress reactivity by environmental chemicals			
研究代表者氏名 カタカナ CC	姓）ヒラノ	名）テツシ	研究期間 B	2017 ～ 2019 年
研究代表者氏名 漢字 CB	平野	哲史	報告年度 YR	2019 年
研究代表者氏名 ローマ字 CZ	Hirano	Tetsushi	研究機関名	富山大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	富山大学 研究推進機構 研究推進総合支援センター 生命科学先端研究支援ユニット 分子・構造解析施設・助教			

概要 EA （600 字～800 字程度にまとめてください。）

近年急増しているうつ病や不安障害等の精神疾患の発症原因としては化学物質等の環境要因が指摘され，発症に関わる共通メカニズムとして「ストレス応答系のかく乱」が注目されている． 一方で、環境化学物質が我々の高次脳機能に及ぼす影響に対するリスク評価においては，依然として実験動物の脳重量や組織変性を指標とする試験が採用されており、環境化学物質が高次脳機能に対して影響を及ぼすのかを広範かつ簡便に検出可能な新規試験法の開発が切望されている. 本研究では、各種行動解析に加え、マウスの発声行動を新たな指標とした影響評価について、基礎的知見を得ることを目的とした.

「ストレス応答系のかく乱」を引き起こすモデル化学物質としてネオニコチノイド系農薬クロチアニジン 50mg/kg を単回投与した雄マウスは、オープンフィールド試験や高架式十字迷路試験における不安様行動に加え、負の情動応答とされる異常啼鳴行動(4-16 kHZ)を示した。また、負の情動応答に関与する視床室傍核、海馬歯状回等の脳領域において c-fos 陽性細胞数の増加がみられ、ストレスホルモンである血中グルココルチコイド濃度がより上昇することが明らかとなった。一方、雌マウスを用いて同様の実験を行ったところ、異常啼鳴行動を示すのは発情期の雌のみであり、その他の性周期においては観察されないことが明らかとなった.

以上の結果から、マウスの発声行動がストレス応答活性化の指標となることに加え、雌においては性周期により発生行動の有無が変化することが明らかとなった。

キーワード FA	環境化学物質	ストレス応答	発声行動	

（以下は記入しないでください。）

助成財団ｺｰﾄﾞ TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文標題GB	NOAEL-dose of a neonicotinoid pesticide, clothianidin, acutely induce anxiety-related behavior with human-audible vocalizations in male mice in a novel environment.							
	著者名 GA	Hirano T, Yanai S, Takada T, Yoneda N, Omotehara T, Kubota N, Minami K, Yamamoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N.	雑誌名 GC	Toxicology letters					
	ページ GF	57～63	発行年 GE	2	0	1	8	巻号 GD	282
雑誌	論文標題GB								
	著者名 GA		雑誌名 GC						
	ページ GF	～	発行年 GE					巻号 GD	
図書	著者名 HA								
	書名 HC								
	出版者 HB		発行年 HD					総ﾍﾟｰｼﾞ HE	

欧文概要 EZ

In the conventional toxicology testing of environmental chemicals, the motor function and neurological degeneration of experimental animals are measured as primary endpoints, but additional and detailed neurobehavioral assessments are needed to detect the disturbances of the neuronal signaling. The aim of this study is to examine a novel method for detecting the disrupting effects of environmental chemicals on stress reactivity.

We found that NOAEL-dose of a later neonicotinoid, clothianidin acutely induced anxiety-like behaviors with human-audible vocalizations in male mice in the elevated plus maze test. At the same time, we also observed the neural activation of thalamic and hippocampal regions and elevation of plasma corticosterone levels, indicating that clothianidin have stimulative effects on the stress response in a novel environment. In female, the vocalization behaviors were observed only in estrus mice.

In conclusion, vocalization behaviors of mice, which depend on estrous cycles in female, could be an indicator of negative emotion induced by environmental chemicals.