

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)	MITA システムによる毒性試験の高度化・効率化と化学物質中毒診断へ向けた応用		
研究テーマ (英文)	Advanced and Efficient Toxicity Testing with the MITA System and its Application to Chemical Poisoning Diagnosis		
研究期間	2021年 ～ 2022 年		研究機関名 北海道大学
研究代表者	氏名	(漢字)	池中 良徳
		(カタカナ)	イケナカ ヨシノリ
		(英文)	Yoshinori Ikenaka
	所属機関・職名		北海道大学・教授
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	星 信彦
		(カタカナ)	ホシ ノブヒコ
		(英文)	Nobuhiko Hoshi
	所属機関・職名		神戸大学・教授

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

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、神経系の毒性試験において、感度が低く、十分にその毒性が評価されていない可能性がある。特に、胎児や幼少期などの発達期に及ぼす健康影響、**発達神経毒性**については、この点が顕著である。抜本的な毒性試験の高度化を目指す上で、古典的な病理検査や、個体差が大きく実験環境に容易に左右される行動実験主体の検査項目からの脱却は必要である。すなわち、当該研究の目的は、数十年前から技術革新が望まれていながら実現されていない毒性試験について、技術的な突破口を見出す事である。当該研究では、特に**“ライブイメージング”**と**“メタボロミクス+イメージング”**を駆使した**バイオマーカー探索**による、毒性試験の高度化および効率化を目指した。

脳機能攪乱を検出するためのイメージング技術として当該研究で着目したのは、2光子顕微鏡と質量分析イメージングである。従来のイメージング技術では生きた動物の内部で起きている現象をサブミクロンの解像度で捉える事は困難であった。一方、2光子顕微鏡はこのような生体現象を捉えることができる強力なツールとして技術体系が発展してきており、当該研究ではそれを毒性試験に最適化した。

殺虫剤ネオニコチノイドであるアセタミプリド (ACE) を投与したマウスを用いて、2光子顕微鏡を用いたin vivoイメージングを実施した。ACE投与群により、発火頻度や振幅などのパラメーターが有意に変化した。また、質量分析イメージングを実施したところ、投与群では、線条体におけるドーパミン強度が対照群に比べて減少した。さらに、同じく線条体において投与群で強度が増加する物質が検出された。この物質の構造や機能を明らかにすることは本研究では叶わなかったが、質量分析イメージングによる網羅的解析によりバイオマーカーの候補物質を抽出が可能であることが示された。

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	論文課題	Ca <sup>2+</sup> imaging with two-photon microscopy to detect the disruption of brain function in mice administered neonicotinoid insecticides				
	著者名	Anri Hirai et al.	雑誌名	Scientific Reports		
	ページ	Accepted	発行年		巻号	
雑誌	論文課題	Assessment of ameliorative effects of organic dietary interventions on neonicotinoid exposure rates in a Japanese population				
	著者名	Collins Nimako et al.	雑誌名	Environmental International		
	ページ	Accepted	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Pesticides, including insecticides, are sprayed and used on the assumption that they will be ingested by humans, so companies invest huge amounts of money to conduct safety evaluations of these products. However, the sensitivity of the toxicity tests on the nervous system is low, and the toxicity may not have been adequately evaluated. This is particularly true for health effects during developmental periods such as the fetus and childhood, and developmental neurotoxicity. The purpose of this research is to find a technological breakthrough in toxicity testing, which has not been realized for several decades despite the desire for technological innovation.

The focus of this research was on two-photon microscopy and mass spectrometry imaging as imaging techniques for detecting brain dysfunction.

In vivo imaging using two-photon microscopy was performed in mice treated with the insecticide neonicotinoid acetamiprid (ACE); parameters such as firing frequency and amplitude were significantly altered in the ACE group. Mass spectrometry imaging was also performed. Dopamine intensity in the striatum was decreased in the treated group compared to the control group. In addition, a substance was detected in the striatum that also increased in intensity in the treated group. Although the structure and function of this substance could not be clarified in this study, it was shown that a candidate biomarker substance could be extracted by comprehensive analysis using mass spectrometry imaging.

共同研究者	氏名	(漢字)	和氣 弘明	
		(カタカナ)	ワケ ヒロアキ	
		(英文)	Hiroaki Wake	
	所属機関・職名		名古屋大学・教授	
	氏名	(漢字)	野見山 桂	
		(カタカナ)	ノミヤマ ケイ	
		(英文)	Kei Nomiyama	
	所属機関・職名		愛媛大学・准教授	
	氏名	(漢字)	市川 剛	
		(カタカナ)	イチカワ ゴウ	
		(英文)	Go Ichikawa	
	所属機関・職名		獨協医科大学・講師	
	氏名	(漢字)	江口 哲史	
		(カタカナ)	エグチ アキフミ	
		(英文)	Akifumi Eguchi	
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				