

研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名	遺伝子発現モニターマウスを用いた発達期脳に対する化学物質暴露影響評価法の開発（課題番号：1001）（研究期間：平成22年度～平成24年度）
主任研究者名	研究者名：森 寿 所属機関：国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部先端生命医療学域

いくつかの化学物質は、遺伝子発現に影響を与え、脳機能を障害すると考えられる。従って本研究では、神経活動に伴う脳内遺伝子発現を、個体で非侵襲的かつ経時的に解析できる新たな脳遺伝子発現モニターマウス系統を開発し、代表的な農薬類の影響を、定量的に解析する評価系としての有効性を検証する。また、個体レベルでの解析を行う際の要素的な情報を得るために、大脳由来初代培養神経細胞を用い神経回路網の発達過程での遺伝子発現に与える化学物質の影響とその作用分子機構の解析を行うことを目的として実施した。

マウス脳において神経活動依存的な遺伝子発現をモニターするために、我々は、最初期遺伝子群のひとつである Arc 遺伝子にホタルの発光遺伝子 (Luc) を連結した Arc-Luc を構築し作製したトランスジェニック (Arc-Luc Tg) マウス系統、および脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子に Luc を連結した BDNF-Luc Tg マウス系統を作製した。これらのマウス系統を用いて、化学物質の急性投与ならびに慢性投与が遺伝子発現に与える影響を解析した。更に化学物質が遺伝子発現に与える作用の分子機構を解析するために、初代培養神経細胞を用いた解析を行った。

本研究で、我々は Arc 遺伝子の発現に伴い発光タンパク質酵素 (ルシフェラーゼ、Luc) を発現する Arc-Luc Tg、ならびに BDNF-Luc Tg マウス系統の作製に成功した。これらのマウス系統では、Arc あるいは BDNF の遺伝子発現に伴う Luc の発現量を、発光基質のルシフェリンをマウスに投与し、光検出器を用いる測定により、発光量として解析することが可能であった。Arc-Luc Tg マウス系統を用いた解析で、グルホシネート (GLA) ならびにデルタメトリン (DM) の急性投与が、Arc 遺伝子発現に伴う発光上昇を引き起こした。さらに、発達期マウスへの GLA の低容量慢性投与が、Arc-Luc Tg 成体マウスでの発光低下を引き起こした。BDNF-Luc Tg マウスでは、興奮神経毒のカイニン酸投与による発光上昇が観察できた。一方、初代培養神経細胞を用いた解析で、DM による BDNF 遺伝子発現の分子機構を明らかにした。

これらの研究成果から、我々が作製した新規 Tg マウス系統、ならびに初代培養神経細胞を用いた解析手法は、化学物質の脳での遺伝子発現と機能に与える影響の評価系として有効であると考えられた。

研究成果報告書（本体）

研究課題名	遺伝子発現モニターマウスを用いた発達期脳に対する化学物質暴露影響評価法の開発（研究期間：平成22年度～平成24年度）
主任研究者名	所属：国立大学法人富山大学大学院医学薬学研究部先端生命医療学域 氏名：森 寿（研究課題番号：1001）

I 研究の期間及び研究目標等

1 研究期間 平成22年度～平成24年度（3年間）

2 研究目的

食品健康影響評価において、農薬はその審査件数が全体のほぼ4割に達する主要な評価対象物質の一つである。特に、我々が日々摂取している低容量の農薬の長期暴露が、子供の中枢神経系の発達に与えるリスク評価は十分ではない。人の中枢神経系は、胎児期及び生後発達期にその大まかな神経回路が形成される。この時期は、中枢神経系の物質透過バリアである血液脳関門の形成が不十分で脆弱であり、化学物質に対する高感受性期と考えられている。この中枢神経系の発達時期における農薬の影響は、その後の人の精神神経機能に重大な影響を与えると考えられる。最近約30年において、子供の発達障害や学習・行動障害がほぼ倍増していることが報告されており、その原因の一つとして、農薬を含む様々な環境化学物質が中枢神経系の発達に影響を与えていると考えられている。食品安全性を確保するためには、食品中の化学物質のリスクを科学的に評価することが重要であるが、胎児期、生後発達期の中枢神経系に与える化学物質の影響を、個体レベルでリアルタイムに評価するとともに、同一個体で経時的に解析する手法の開発は十分ではない。

これらの状況に鑑み、本研究の目的は、神経活動に伴う脳内遺伝子発現を生きた個体で経時的に解析できる新たな脳遺伝子発現レポーターマウスシステムを開発し、食品安全評価上重要な対象物であり、特に中枢神経系に作用する農薬類（ピレスロイド系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤、有機リン系農薬、ネオニコチノイド系農薬）の胎児期および発達期脳における影響を、脳遺伝子発現、神経回路形成、成体での行動の観点から定量的に解析する評価系としての有効性を検証し、農薬の中枢神経発達と機能に与える影響を調査する新たなリスク評価系を構築するものである。また、個体レベルでの解析を行う際の要素的情報を得るために、大脳由来初代培養神経細胞を用い神経回路網の発達過程での遺伝子発現に与える農薬類の影響とその分子機構の解析を行う。

本研究では、中枢神経機能に影響を与える農薬を評価対象物として解析を行うが、本研究で作製される遺伝子発現モニターマウスシステムは、特定化学物質の低容量の長期暴露が中枢神経系に与える影響や、複数の化学物質の中枢神経系に与える複合作用を評価できる系ともなり、将

来に渡り、中枢神経系に与える化学物質等の重要な評価動物系統資源となる。従って、本研究は、人の食品健康影響のリスク評価と化学物質の摂取許容量の設定などに科学的根拠をあたえる重要な研究課題である。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者名（所属機関名）
研究項目名1 遺伝子発現モニターマウスの作製と解析	個別課題名ア Arc-Luc Tgマウスの解析	主任研究者 森 寿（富山大学）
	個別課題名イ BDNF-Luc Tg マウス系統の作製と解析	主任研究者 森 寿（富山大学） 分担研究者 津田正明（富山大学）
研究項目名2 初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc遺伝子発現に対する農薬類の作用解析	個別課題名ウ 初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc遺伝子発現に対する農薬類の作用解析	分担研究者 津田正明（富山大学）

4 倫理面への配慮について

本研究は、人を直接の研究対象とはしない。また組換え動物の作製と解析を行うため、これらの実験について、所属機関である富山大学組換えDNA実験安全委員会および動物実験委員会の審査と承認を受けて実施する。

また、本研究で用いるTgマウスは、遺伝子発現を生きた個体で経時的に何度でも計測可能であり、使用動物数の削減にも配慮した実験としている。

II 研究内容及び成果等

1 研究内容及び方法

(1) 研究項目名1：遺伝子発現モニターマウスの作製と解析

（研究担当者名：森 寿、津田 正明 所属機関名：富山大学）

神経活動依存的な脳内遺伝子発現を生きた個体で経時的に解析するために、以下のア、イの個別課題について、遺伝子発現モニターマウスを作製し解析を行う。

1) 個別課題名ア：Arc-Luc Tgマウスの解析（研究担当者名：森 寿）

Arc (Activity-regulated cytoskeleton-associated protein) は、神経活動依存的かつ即時的に発現誘導される遺伝子として発見された。種々の解析からArcの遺伝子発現は、神経可

塑性に重要な機能を担うNMDA型グルタミン酸受容体の活性化に依存すること、さらにArcタンパク質は細胞骨格タンパク質と相互作用し、神経活動入力依存的なシナプス可塑性にも関わることが明らかにされている。主任研究者の森らは、個体レベルで神経活動依存的な遺伝子発現の時空的発現パターンを解析する目的で、マウスのArcゲノム遺伝子を含むバクテリア人工染色体（BAC）を大腸菌内で操作し、Arc遺伝子座にホタル由来発光タンパク質（Luc）遺伝子を挿入したトランスジーンを構築した。このトランスジーンを行動解析に優れた系統であるC57BL/6系統マウスの受精卵に注入してトランスジェニック（Tg）マウス系統を作製した。このArc-Luc Tgマウスを用いて、大脳視覚野での視覚入力依存的な遺伝子発現変化と可塑的変化を、発光測定により解析することを可能とした。Arc遺伝子は胎児期から中枢神経系で発現すると報告されていることから、このArc-Luc Tg マウス系統を用いて、森らのグループが以下の3項目の研究を実施する。

- ① 通常飼育下でのArc-Luc TgマウスのArc発現パターンを発光測定により、胎児期から成体期まで解析する。
- ② ピレスロイド系、カーバメート系、有機リン系、ネオニコチノイド系のそれぞれ代表的な農薬を投与し、引き起こされる急性のArc遺伝子発現を発光測定により解析する。
- ③ 胎生期あるいは発達期に上記の農薬投与を行い、長期間継続的にArc遺伝子の発現をモニターするとともに、成体で情動や学習などの行動学的解析を行い、行動に与える農薬の影響を解析する。さらに、脳切片を作製し神経回路網、遺伝子発現変化の観点から組織学的に解析を行う。

2) 個別課題名イ：BDNF-Luc Tg マウス系統の作製と解析

(研究担当者名：森 寿、津田 正明)

BDNF(Brain-derived neurotrophic factor)は、Arcに比べると緩徐に発現が誘導されるが、神経栄養因子として脳神経細胞の生存維持、神経突起伸長、神経回路網の形成に関わる非常に重要な機能分子であり、さらにBDNFの過剰発現は興奮性と抑制性のバランスを興奮側に偏らせ、シナプス結合を過剰に強化することで自閉症、注意欠陥多動障害(ADHD)などの発達障害に関わる可能性が示唆されている。さらにBDNFの発現異常が、うつ病や不安障害などの精神疾患にも関わる可能性がある。分担研究者の津田らのグループは、II型ピレスロイド系農薬の投与が、培養神経細胞とラット個体でBDNFの遺伝子ならびにタンパク質発現を誘導することを発見している。従って、BDNFの遺伝子発現をモニターする新たなマウス系統を作製し解析することが、農薬類の脳神経発達に与える影響を解析する新たな評価系として重要となる。従って本研究では、以下の4項目の研究を実施する。なお、以下の項目のうち、①は、森らのグループが実施する。また、②-④の項目は、森らのグループと津田らのグループが共同で実施する。

- ① BDNF遺伝子座にLuc遺伝子を挿入したトランスジーンを構築し、マウス受精卵に注入しBDNF-Luc Tgマウスを作製する。

- ② 作製したBDNF-Luc Tg マウスを用いて、正常発達時のBDNF遺伝子発現を発光測定により解析する。
- ③ 農薬類を投与した後の急性期BDNF発現を発光計測により明らかにする。
- ④ 胎生期ならびに発達期に農薬類を投与し、長期間継続的にBDNF遺伝子の発現をモニターするとともに、成体で情動や学習などの行動解析を行い、脳機能発達に与える農薬の影響を解析し、さらに脳切片を作製し神経回路網、遺伝子発現変化の観点から組織学的に解析を行う。

(2) 研究項目名 2：初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc遺伝子発現に対する農薬類の作用解析 (研究担当者名：津田 正明 所属機関名：富山大学)

1) 個別課題名ウ：初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc遺伝子発現に対する農薬類の作用解析

初代培養神経細胞を用い、BDNFとArcの遺伝子発現に与える農薬類の作用機構を明らかにするために、以下の4項目の研究を実施する。

- ① ピレスロイド系農薬デルタメトリンによるBDNF遺伝子発現に関わるシグナル伝達経路について分子生物学的および薬理学的解析を行う。
- ② デルタメトリンにより発現誘導あるいは抑制される遺伝子群を、DNAマイクロアレイを用いて網羅的に解析する。
- ③ カーバメート系農薬、有機リン系農薬、ネオニコチノイド系農薬について、初代培養神経細胞におけるBDNF発現に与える影響の解析を試みる。特に、カーバメート系 (カルバリル)、有機リン系農薬のグルホシネート (バスタ) とグリホサート (ラウンドアップ)、ネオニコチノイド系のイミダクロプリドのBDNF発現に対する影響を解析する。
- ④ 農薬の投与によるNMDA受容体の機能調節を介したArcの発現誘導機構の解析を行う。

2 研究成果、考察、今後の課題

(1) 研究項目名 1：遺伝子発現モニターマウスの作製と解析

(研究担当者名：森 寿、津田 正明 所属機関名：富山大学)

1) 個別課題名ア：Arc-Luc Tgマウスの解析 (研究担当者名：森 寿)

以下の研究成果を得た。

- ① 通常飼育下でのArc-Luc TgマウスのArc発現パターンを発光測定により、胎児期から成体期までを解析した。抗Arc抗体、抗Luc抗体を用いた免疫組織化学ならびにウェスタンブロット法により、発達期や感覚入力変化に伴う内在性ArcとTg由来のLucの発現変化の同一性を明らかにし、個体レベルで神経活動変化を検出できるマウス系統である事を明らかにした。さらに今まで報告のなかった脳以外の組織におけるArcの発現を検出した。
- ② ピレスロイド系 (デルタメトリン)、カーバメート系 (カルバリル)、有機リン系 (グルホシネート)、ネオニコチノイド系 (イミダクロプリド) を投与し、引き起こされる急

性のArc遺伝子発現を、発光測定により解析した。その結果、ピレスロイド系のデルタメトリン、ならびにグルホシネートの急性投与により発光上昇を検出した。一方、カルバリルとイミダクロプリドでは、発光上昇は観察されなかった。これらの薬物は、急性投与で痙攣発作を起こす事が報告されているが、神経活動レベルでは、異なる機序で作用している可能性が示唆された。

- ③ 発達におけるグルホシネートの作用について検討した。その結果、成体マウス（8週齢以降）に比べて、発達期（4-6週齢）マウスでは、発光変化が少なく、また、痙攣発作を示す頻度も低い事が明らかになった。従って、発達期ではグルホシネートに対する感受性が低い事が示唆された。さらに、4週齢からの低容量慢性投与を行った結果、投与群では7週齢以降に大脳皮質体性感覚野での発光が、溶媒投与マウスに比べ、有意に減少し神経活動が低下する傾向が明らかとなった。脳切片を用いた免疫組織化学により、GFAPを発現するアストロサイトの増加が示唆された。一方、デルタメトリンについて同様の低容量慢性投与を実施した結果、発達期で発光が上昇する傾向は見られたものの有意差はなく、成長に伴う発光変化は観察されなかった。

以上の結果から、Arc-Luc Tgマウスでは、検討した農薬のうちデルタメトリンとグルホシネートの効果を検討する動物モデルとして有用であることが示唆された。

2) 個別課題名イ「BDNF-Luc Tg マウス系統の作製と解析」（担当：森 寿、津田 正明）

以下の研究成果を得た。

- ① 大腸菌内の遺伝子組換えを用いて、BACに含まれるBDNF遺伝子座にLuc遺伝子を挿入したトランスジーンを構築した。この遺伝子を導入したES細胞を用いて、BDNF-Luc Tgマウス系統を確立した。
- ② 作製したBDNF-Luc Tg マウスを用いて、正常発達時のBDNF遺伝子発現を発光測定により解析した。BDNFに対する特異性の高い抗体は無いので、従来から遺伝子発現解析によりBDNFの発現を誘導することが報告されているカイニン酸の投与により発光上昇を検出した。
- ③ デルタメトリンを急性投与した後のBDNF発現を発光計測により検討した。その結果、成熟期マウスでは、デルタメトリン投与による有意な発光上昇は検出されなかった。用いたTgマウス系統に問題がある可能性を考え、異なるBDNF-Luc Tgマウス系統の解析を行った。
- ④ 成熟期と発達期のマウスを用いて、デルタメトリンの効果を検討した。その結果、発達期のマウスにおいてデルタメトリン投与によるBDNFの有意な発現上昇が観察された。

以上の結果から、BDNF-Luc Tgマウスは、発達期での農薬効果を検討する動物モデルとして有用であると考えられた。

(2) 研究項目名 2 初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc遺伝子発現に対する農薬類の作用解析

個別課題名ウ「初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc 遺伝子発現に対する農薬類の作用解析」（担当：津田 正明）

以下の研究成果を得た。

- ① ピレスロイド系農薬デルタメトリンによるBDNF遺伝子発現に関わるシグナル伝達経路について分子生物学的および薬理的解析を行った。初代神経細胞培養系において、デルタメトリン(DM)によるBDNF遺伝子発現誘導機構をほぼ解明した。
- ② デルタメトリンにより発現誘導あるいは抑制される遺伝子群を、DNAマイクロアレイを用いて網羅的に解析し、特徴的な発現変化を示す遺伝子群を明らかにした。
- ③ カーバメート系農薬、有機リン系農薬、ネオニコチノイド系農薬について、初代培養神経細胞におけるBDNF発現に与える影響の解析を解析した。その結果、フェニルピラゾール系農薬には、BDNFの発現誘導能があった。

初代培養神経細胞を用いて、個体ではできないBDNF遺伝子発現誘導に関する分子機構を明らかにし、農薬の作用機構解析に有用である事を明らかにした。

(2) 研究全体の成果、考察及び結論

- 1) Arc-Luc Tg マウスの解析では、検討した農薬のうち、デルタメトリンとグルホシネートによる Arc 発現誘導が観察された一方、カルバリルとイミダクロプリドでは、Arc の発現誘導は観察されなかった。これらの農薬の作用機序や標的分子に関しては、確定していない部分もあるが、脳内 Arc の発現誘導は、グルタミン酸作動性の興奮性神経細胞におけるカルシウム流入や BDNF 等によるリン酸化カスケードの活性化などの細胞内シグナル伝達機構により担われている。従って、カルバリルとイミダクロプリドでは、脳内の興奮性神経細胞に与える影響は少ないと考えられる。また、デルタメトリンとグルホシネートによる Arc 遺伝子発現誘導は、興奮性アミノ酸のカイニン酸による Arc 発現誘導よりも緩徐である。このことは、これらの農薬類が、血液脳関門 (BBB) を容易に透過して迅速な作用を示しているとは考えにくい。津田らの従来の研究から、DM は BBB を透過した後、BDNF の発現誘導を行い、発現した BDNF が TrkB 受容体を活性化して引き起こされる細胞内シグナル伝達により Arc 発現を誘導すると考えられ、今回のデルタメトリンによる緩徐な Arc の発現誘導は、この考えを支持する結果である。一方、グルホシネートは、カイニン酸よりも緩徐な Arc 発現を誘導するとともに、周期的な Arc 発現を引き起こす。このことは、グルホシネートそのものよりも肝臓等で産生される代謝産物が、BBB を透過してグルタミン酸神経伝達系以外を活性化している可能性も考えられる。さらに、GA による痙攣誘発頻度が発達期では成体よりも低いことは、発達期には肝臓での薬物代謝酵素の発現に個体差が大きいことから支持される可能性が考えられる。また、グルホシネートの低容量慢性投与では、発達に伴う発光の有意な減少が観察され、アストロサイトの増殖が示唆された。この結果は、グルホシネートの低容量慢性投与がアストロサイトに存在するグルタミン合成酵素の発現を上昇させるとの報告に対応していると考えられる。Arc-Luc Tg マウス系統では、同一のマウスを継時的に解析することが可能

である事から、現時点では、検討した農薬のうちデルタメトリンとグルホシネートの効果を検討する動物モデルとして有用であることが示唆された。

- 2) BDNF-Luc Tgマウスの解析に関しては、目的のマウス系統が確立され、カイニン酸での発現誘導実験を実施した。カイニン酸投与で24時間後に観察された発光の脳内分布は、概ね従来のBDNF発現解析の報告に一致した脳内発現分布を示していた。従って、本マウス系統は、農薬による個体レベルでのBDNF遺伝子発現解析に有用であると考えられた。しかしながら、デルタメトリン投与による有意なBDNF-Luc遺伝子の発光上昇が観察されず、異なるTgマウス系統を用いて、再度の検討を実施しているが、現時点では農薬効果を検討する動物モデルとして有用であるか結論できなかった。
- 3) 初代培養神経細胞を用いたBDNFおよびArc 遺伝子発現に対する農薬類の作用解析から、デルタメトリンによる誘導機構は、少なくともL-VDCC経由のCa²⁺シグナルによるCREB活性化を介して引き起こされることが明らかとなった。興奮性GABA入力でも、同じ経路によるBDNF mRNA発現誘導が起こる。歯状回において興奮性GABAが神経幹細胞分化を促進するが、DMはこの過程に影響を与える可能性が考えられた。また、DMには顕著な神経突起伸展を促進する神経栄養因子的な作用のあることが明らかとなった。この作用は、BDNFの特異的レセプターをブロックすると認められないことから、DMのBDNF誘導能と関係しているものと考えられた。これは、BDNF誘導能をほとんど示さないペルメトリンが突起伸展を促進しなかったことから裏付けられた。以上のことから、I型ピレスロイドはII型に比べ、脳内に取り込まれてもその影響は低いことが予想される。また、FipronilはGABA_Aレセプターのブロッカーとして作用することが知られており、これによって神経細胞の興奮性が勝って、BDNF mRNA発現誘導が引き起こされたものと推察された。今後、この点を明らかにする。一方イミダクロプリドはニコチン性アセチルコリンレセプターの活性化剤として作用することが知られている。しかし、大脳皮質初代培養細胞にはこのレセプターを発現している細胞が少ないため、応答性が認められなかったものと考えられた。

III 本研究を基に発表した論文等

- 1 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト
 - 1) Izumi, H., Ishimoto, T., Yamamoto, H., Nishijo, H., Mori, H. Bioluminescence imaging of Arc expression enables detection of activity-dependent and plastic changes in the visual cortex of adult mice. **Brain Struct. Funct.**, 216:91-104, 2011.
 - 2) Mori, H. and Izumi, H. Bioluminescence imaging of Arc expression detects activity-dependent and plastic changes in the visual cortex of adult mice. J. M. Harris et al., Ed. "Visual Cortex: Anatomy, Function and Injuries" pp165-184. 2012 Nova Science Publishers, Inc.
 - 3) Ihara D, Fukuchi M, Honma D, Takasaki I, Ishikawa M, Tabuchi A, Tsuda M. Deltamethrin, a type II pyrethroid insecticide, has neurotrophic effects on neurons with continuous

activation of the *Bdnf* promoter. *Neuropharmacology* 62:1091-1098, 2012.

- 4) 森寿、和泉宏謙「東アジアにおける環境化学物質汚染とその解析」CEAKS研究叢書「交響するアジア」1 垣田直樹、中村和之、安本史恵 編「環境の視点からみた共生」54-70頁、能登出版株式会社、2013年

2 本研究を基にした学会発表の実績

- 1) 和泉 宏謙、石本 哲也、庄司 美樹、森 寿 カイニン酸によるけいれん発作に伴うArc誘導のイメージング (Bioluminescence imaging of Arc expression in KA-induced seizure) 第34回日本神経科学大会 (Neuroscience 2011) 2011. 9. 14-17、横浜
- 2) 和泉 宏謙、石本 哲也、庄司 美樹、森 寿 農薬暴露によるArc遺伝子発現変化の可視化 (Bioluminescence imaging of Arc expression in response to acute exposure to pesticides) 第85回日本薬理学会年会 2012. 3. 14-16、京都
- 3) Ihara D.: Deltamethrin, a type II pyrethroid insecticide, induces neurotrophic effects on neurons with a continuous activation of *Bdnf* promoter IV. The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, 2011, 8/3-5, Toyama.
- 4) 伊原大輔, 福地守, 本間大輔, 高崎一朗, 田渕明子, 津田正明. タイプII型ピレスロイド殺虫剤deltamethrinは持続的なCa²⁺流入を介して*Bdnf*遺伝子発現を誘導し神経細胞突起形態を変化させる. 第34回日本神経科学大会, 2011, 9/14-17, 横浜.
- 5) 福地守、和泉宏謙、田中亜由美、井上蘭、森寿、前畑陽佑、津田正明 Monitoring of Brain-derived Neurotrophic Factor(BDNF)Gene Expression Using Bioluminescence Imaging in Mouse Brain. 第35回日本分子生物学会年会, 2012, 12, 11-14, 福岡
- 6) 福地守, 和泉宏謙, 田中亜由美, 井上蘭, 森寿, 前畑陽佑, 津田正明 生物発光イメージングによる脳由来神経栄養因子BDNF発現変化のモニタリング. 日本薬学会第133年会, 2013, 3, 27-30, 横浜.

3 特許及び特許出願の数と概要

該当なし

4 その他 (各種受賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等)

該当なし

IV 主任研究者による研究全体の自己評価

項目	評価結果	評価コメント
1 研究の妥当性	4	食品安全研究のための農薬作用を、特に神経活動変化に注目して遺伝子発現モニターマウスを新たに開発し、個体レベルで研究を実施した。また、初代培養神経細胞を用いて

		農薬作用機序を解析した。
2 研究目標の達成度	3	Arc-Luc Tg マウスの開発と解析、ならびに初代培養神経細胞を用いた研究は、概ね目標を達成した。BDNF-Luc Tg マウスは期待通りの遺伝子発現を示さなかったため、新たなマウス系統の解析を進めるなど予定より解析が大幅に遅れた。
3 研究成果の有用性	3	Arc-Luc Tg マウスは興奮性神経系に作用する農薬の解析に有用であると考えられるが、BDNF-Luc Tg マウスの有用性については結論が得られなかった。
合計	10	
総合コメント		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記述する。