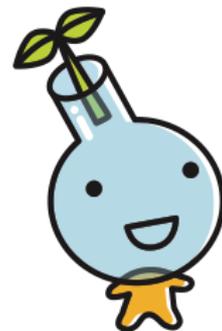




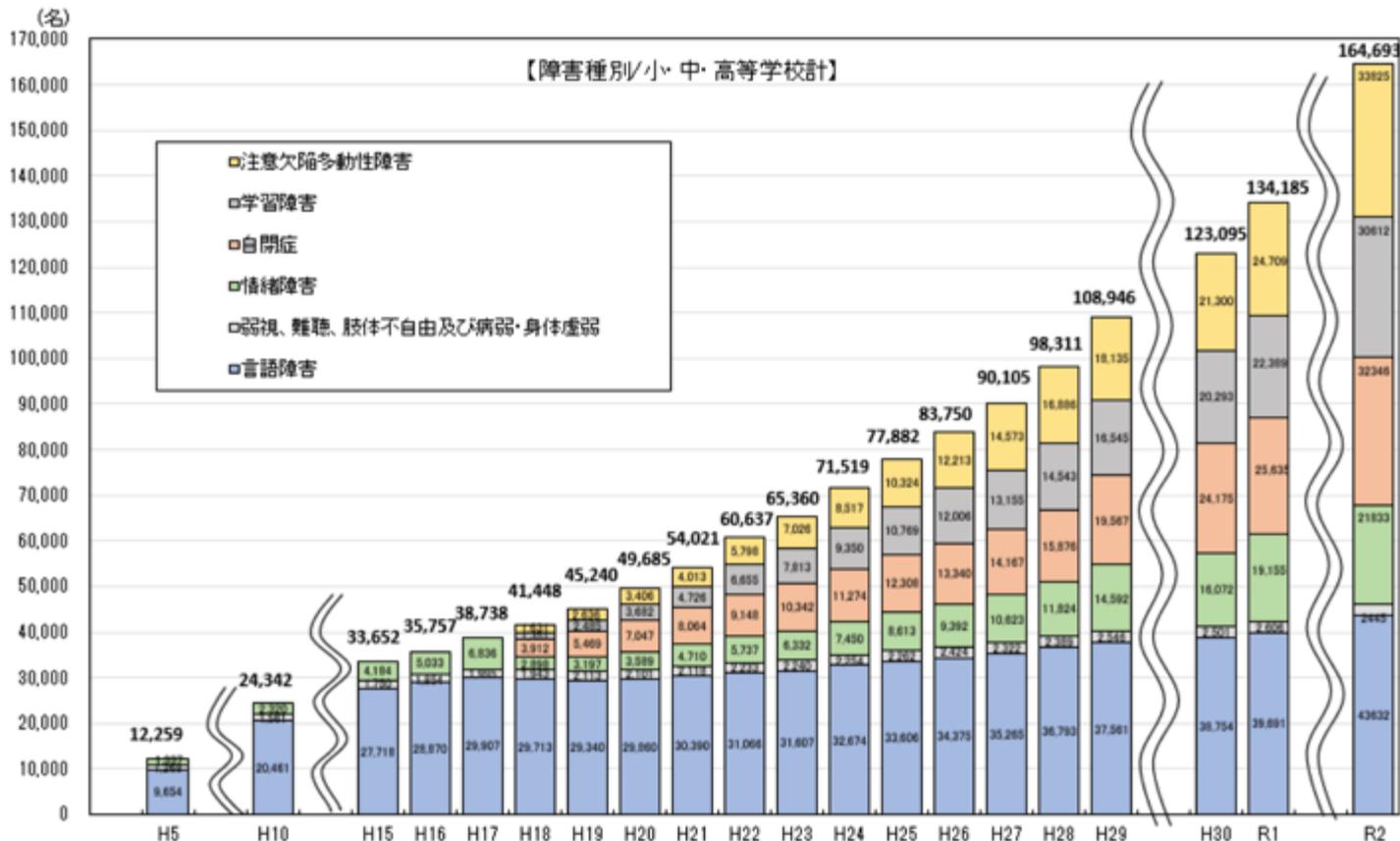
日化協LRI 研究報告会  
2022年8月26日



発達神経毒性のAOP解明に資する  
神経炎症評価系の開発

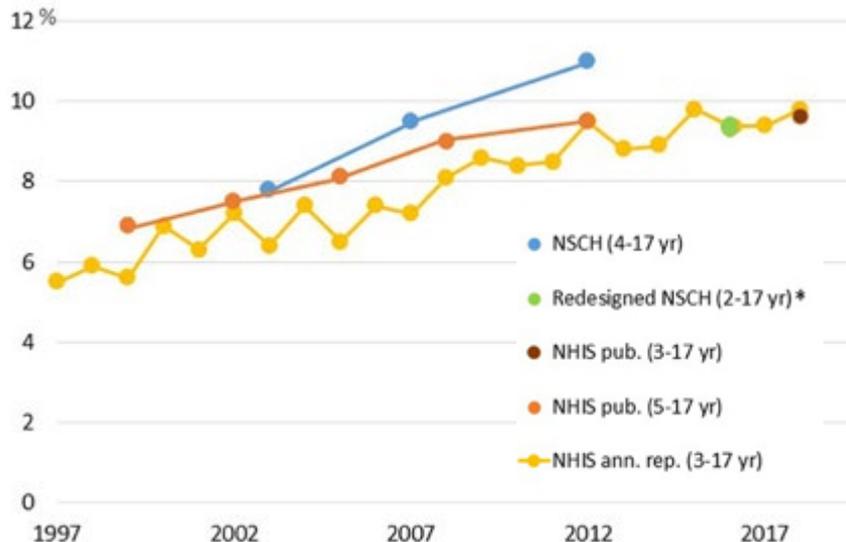
三重大学大学院医学系研究科 統合薬理学  
西村 有平

# 令和2～3年度 特別支援教育に関する調査の結果について



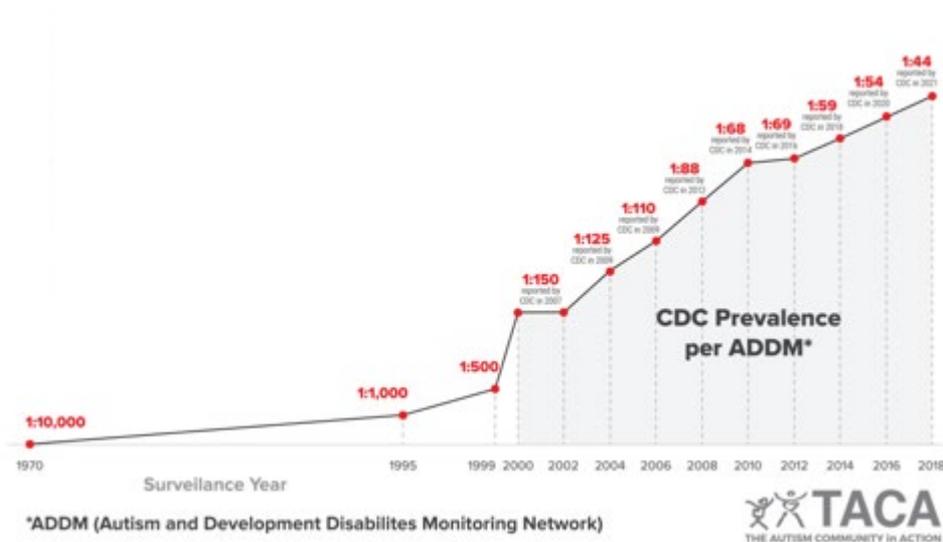
# 米国における注意欠陥多動性障害 (ADHD) ・ 自閉症 (autism) の有病率

## ADHD



<https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/timeline.html>

## autism



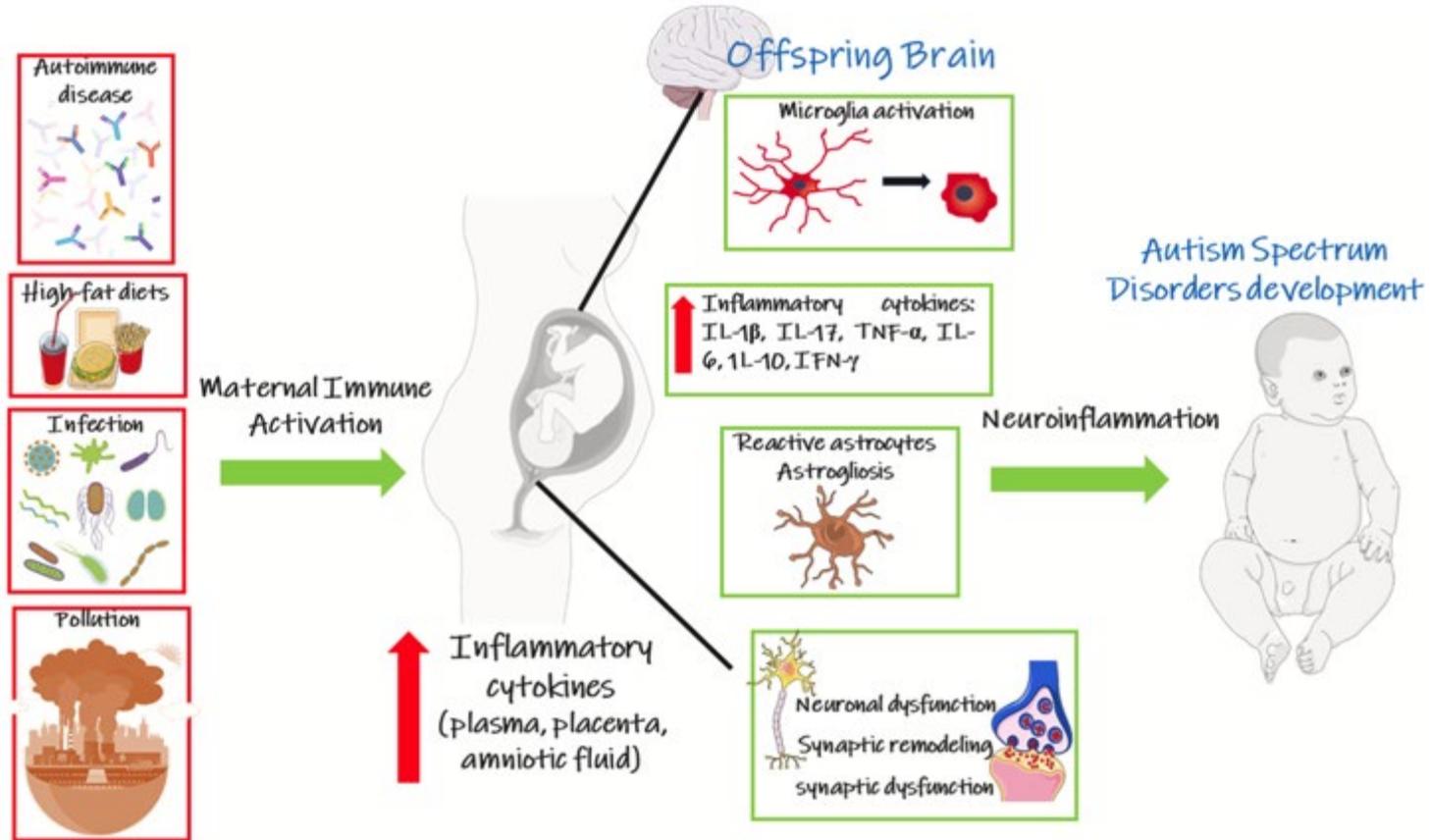
<https://tacanow.org/about-autism/autism-prevalence-2021/>

# 自閉症の環境要因に関する疫学調査

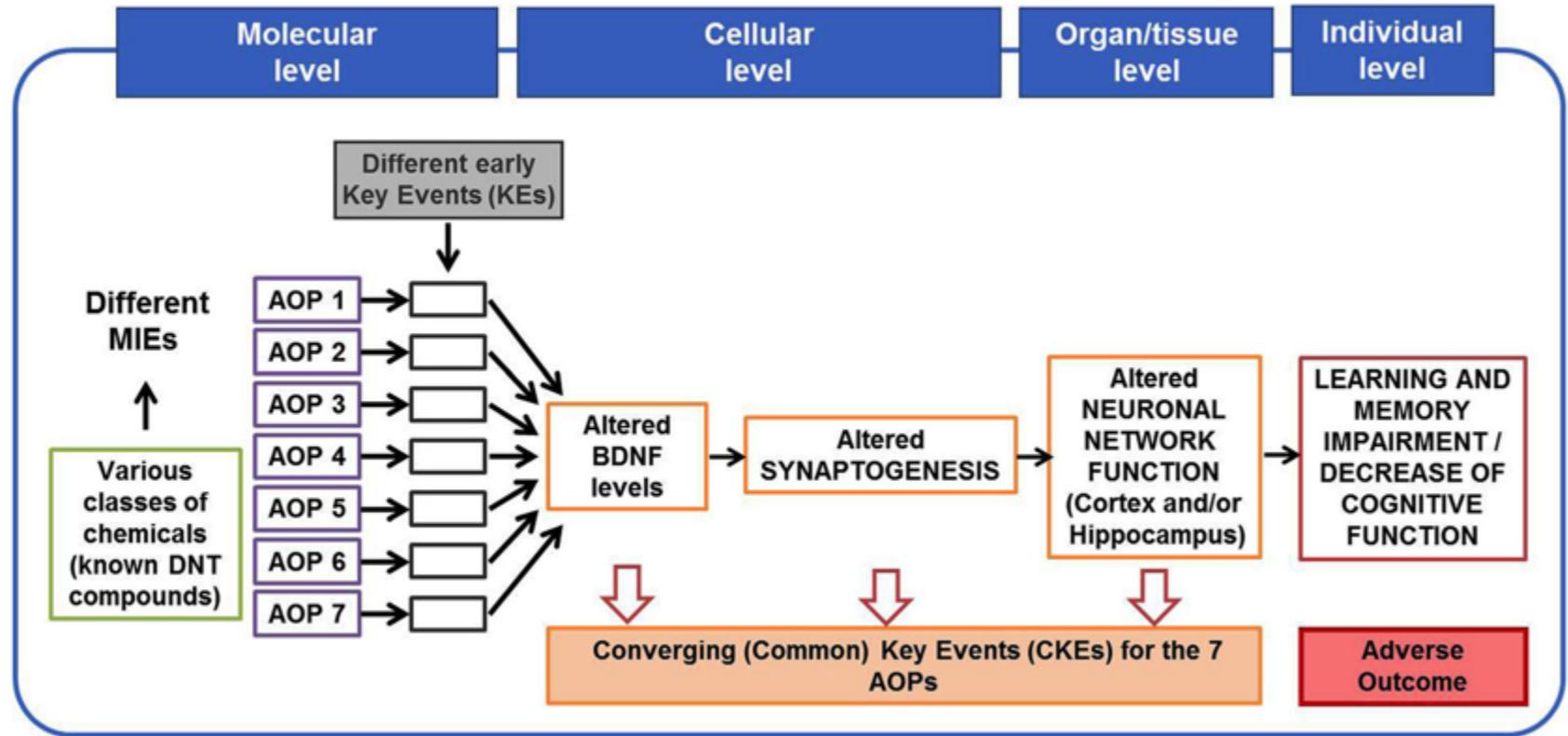
# of Studies  
1 10

	How Cases of Autism Were Defined / Method																	Grand Total
	Diagnostic Definition			Diagnostic Tools				Screening Tools										
	DSM-IV/DSM-V	ICD-9/ICD-10	Pediatrician or psychiatrist diagnosis-method undescribed	ADI-R	ADOS	CARS	CAST	A-TAC	ASRS	A-TEC	Bayley-III	PDP of CBCT	SCQ	SDQ	SRS			
<b>Grand Total</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>54</b>		
Air Pollutants	9	1	6	10	9		1	2				1	8		2	22		
Metals & Semi-metals	9	3	5	6	5			1		1			4	1	2	19		
Industrial Chemicals & Byproducts	6	3	3	3	2				1		1		2	1	2	16		
Pesticides	5	1	2	5	5								4		2	12		
Miscellaneous	2	1	2	2	2	1							2			5		
Plastics & Plastic Additives			1										1		2	4		

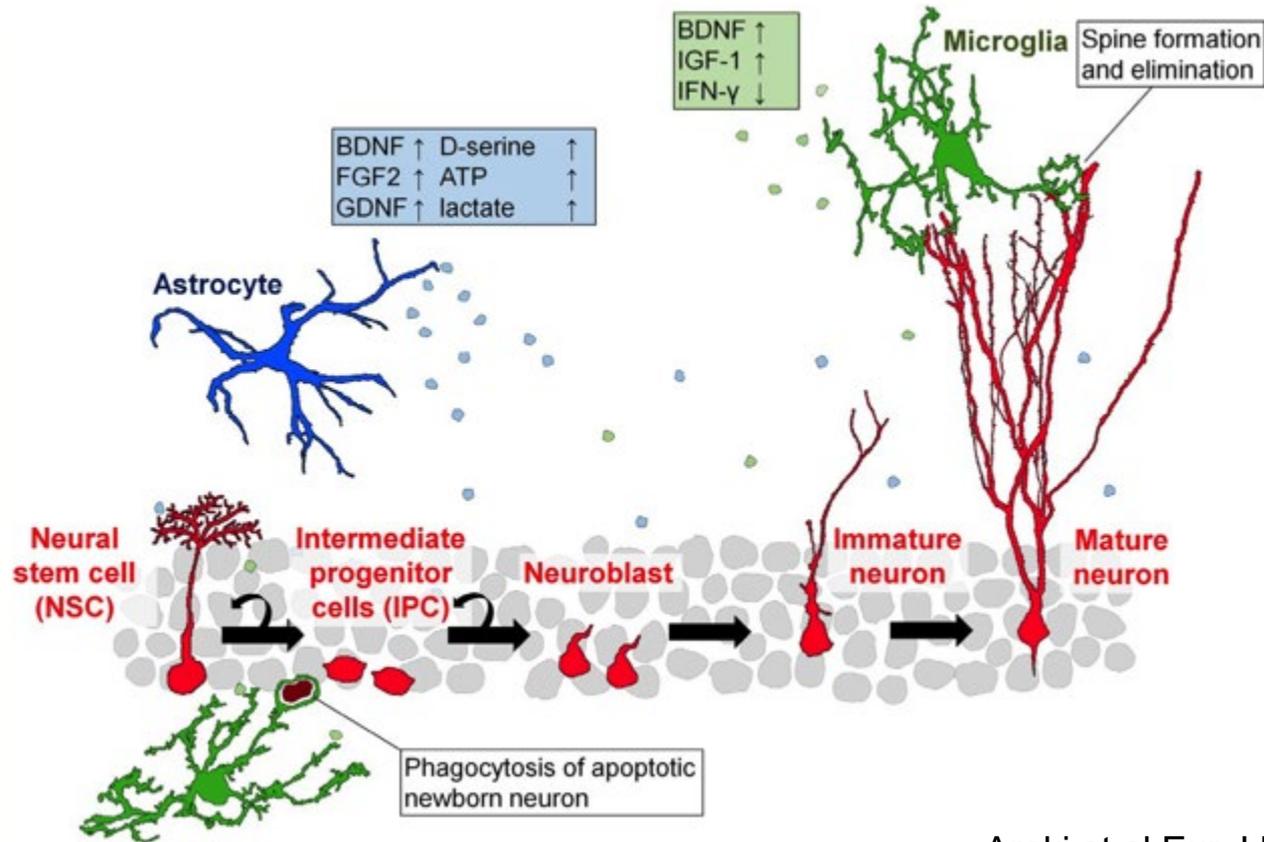
# 神経炎症は自閉症の発症に関与する



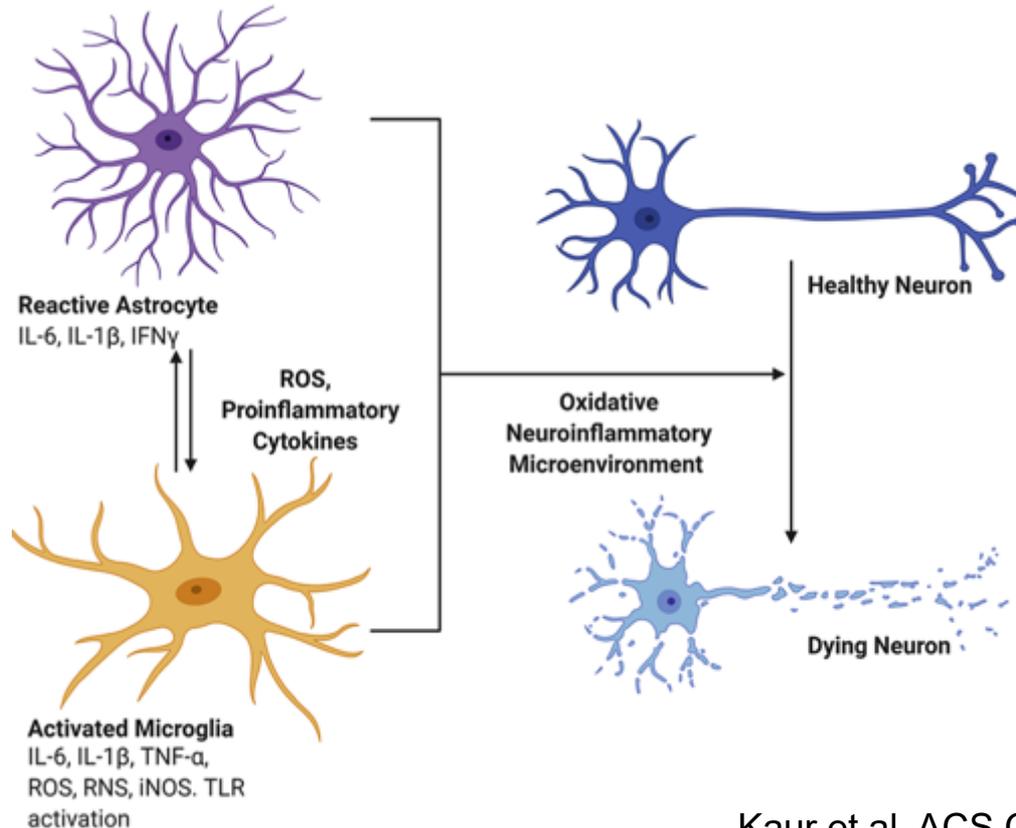
# 発達障害に関連する有害性発現経路の例



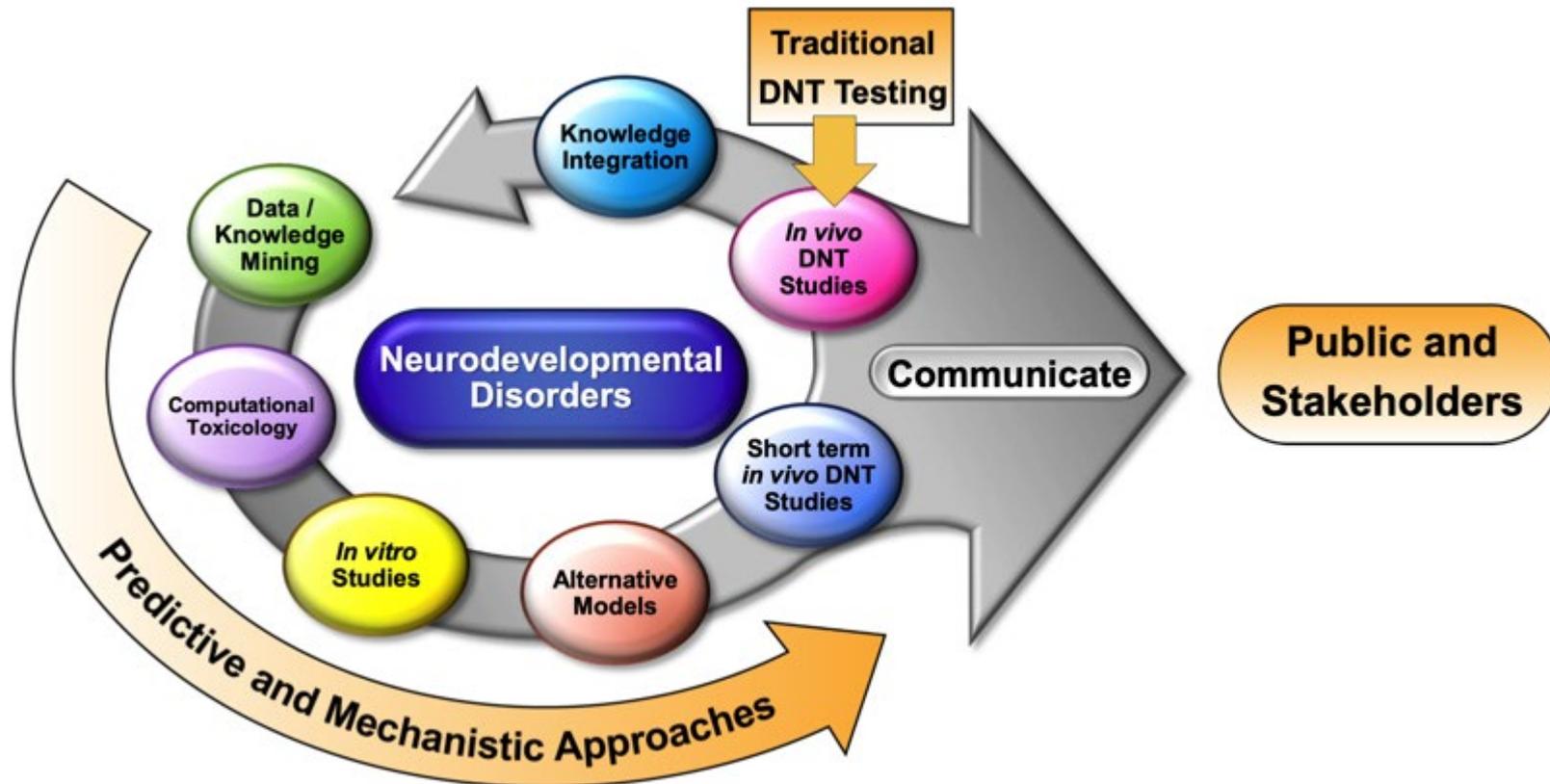
# アストロサイトとミクログリアはニューロンの成熟に関与する



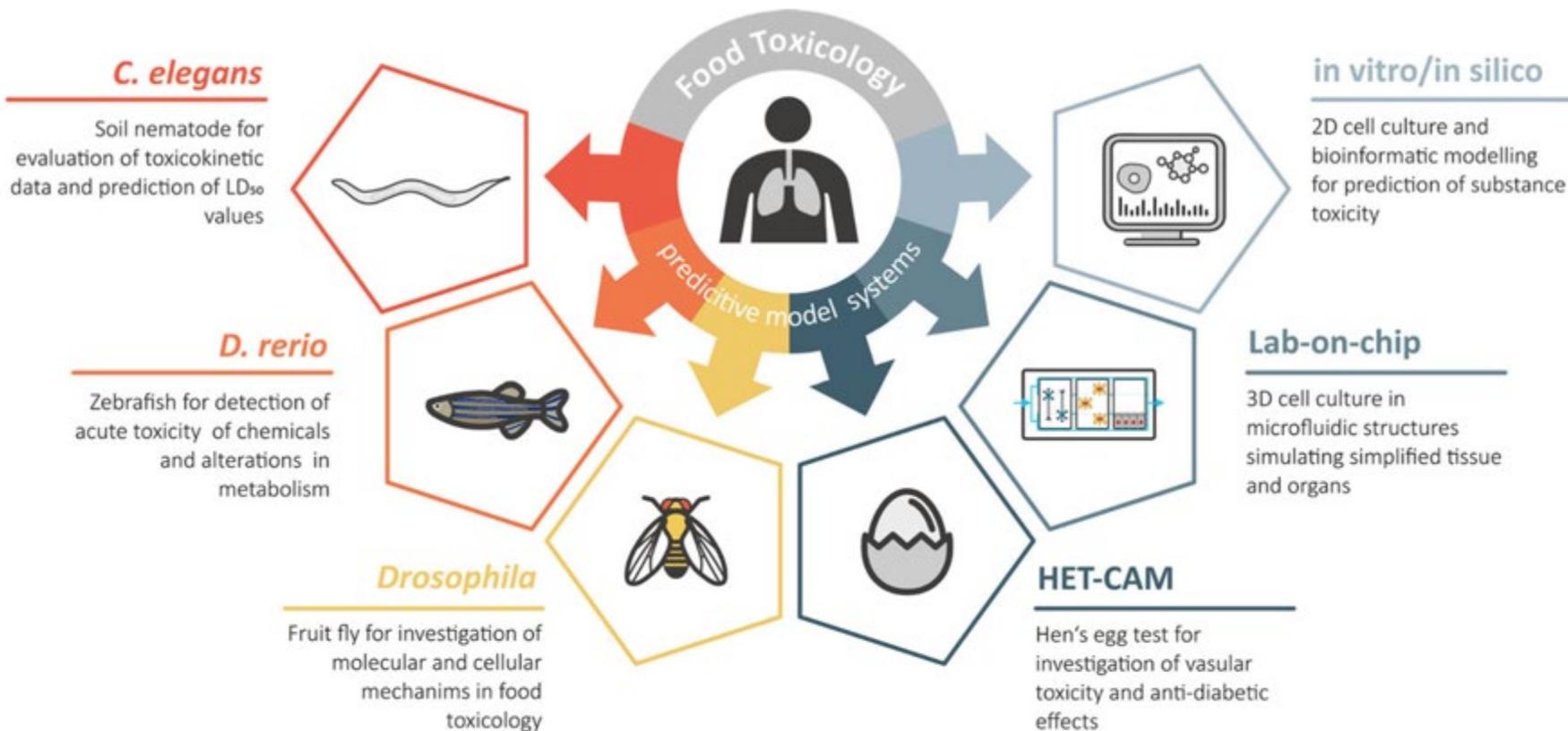
# 神経炎症により活性化されたアストロサイトとミクログリアはニューロンを傷害する



# Developmental Neurotoxicity Health Effect Innovationの枠組み

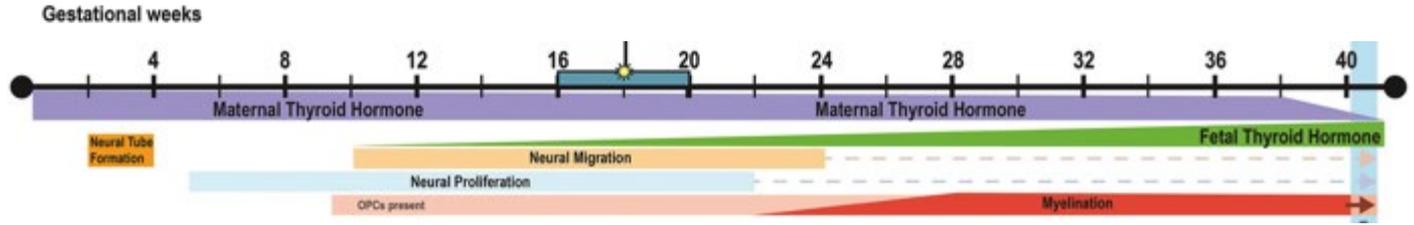


# 毒性研究における様々なモデル

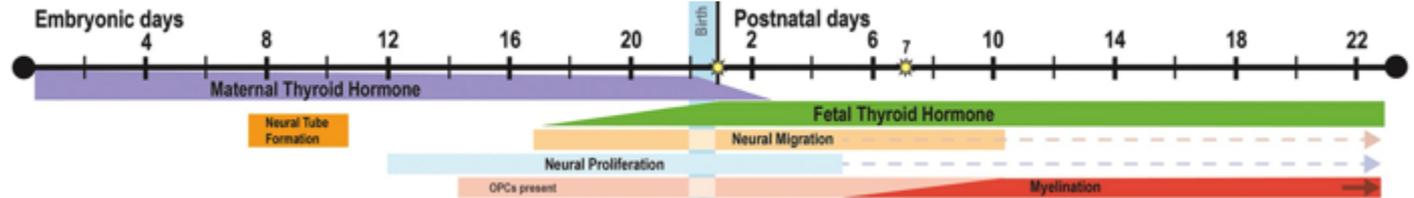


# ヒト・ラット・ゼブラフィッシュの神経発達比較

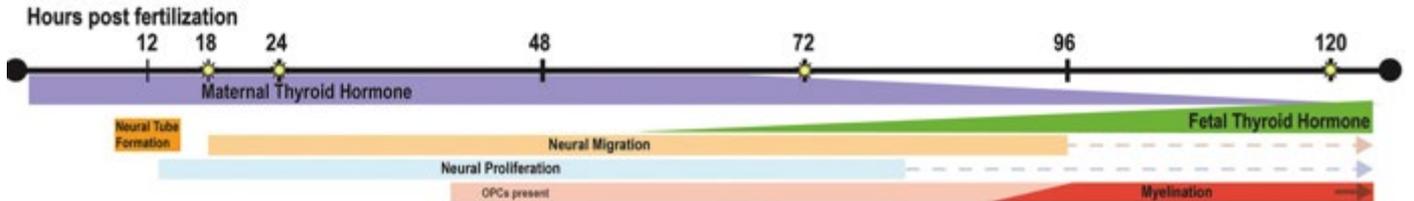
Human



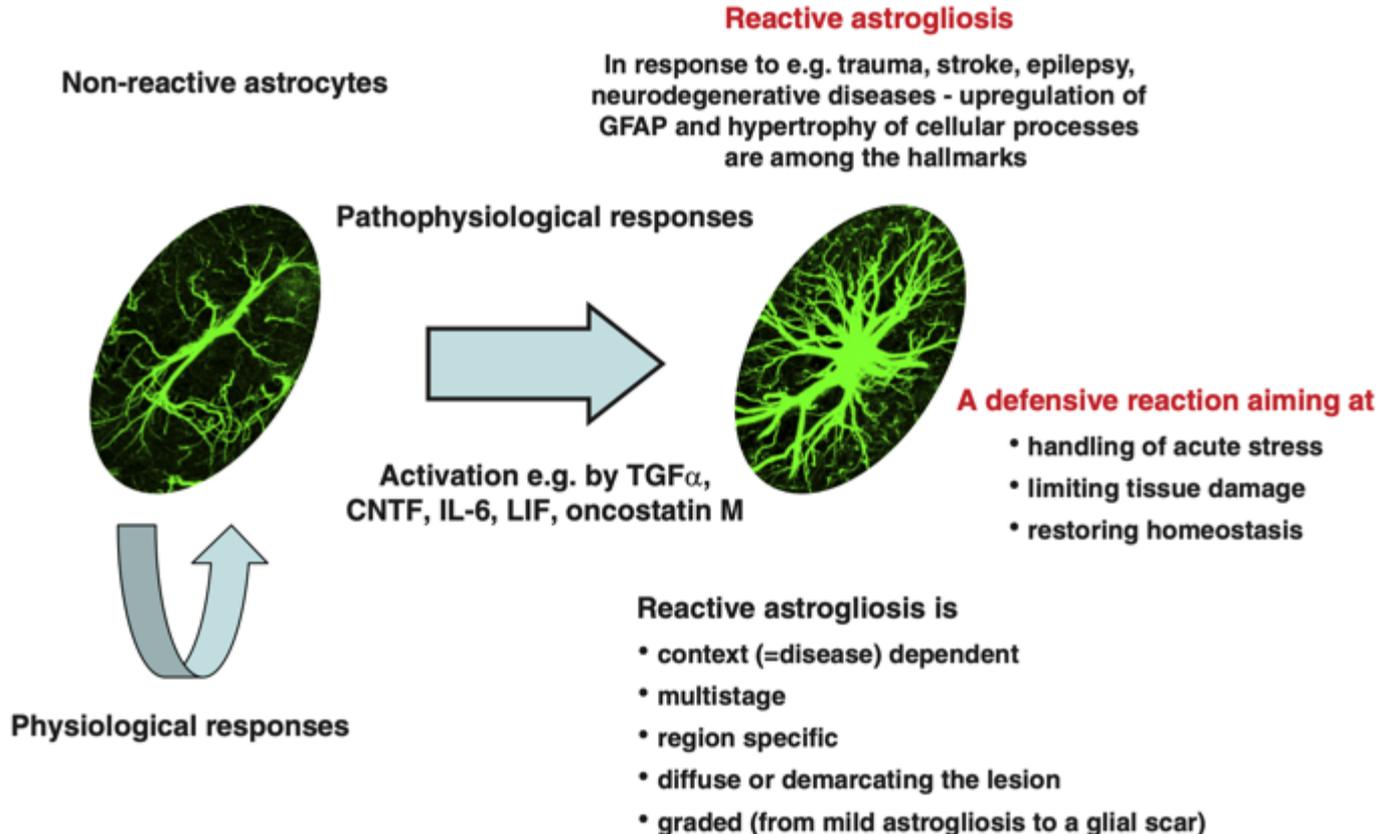
Rat



Zebrafish

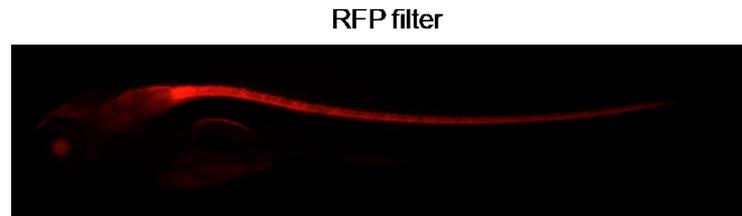
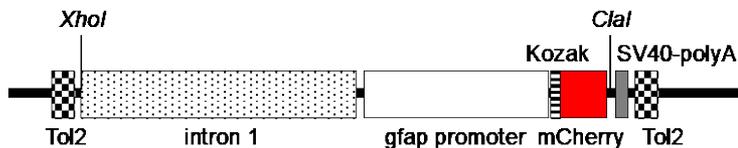


# 活性化アストロサイト

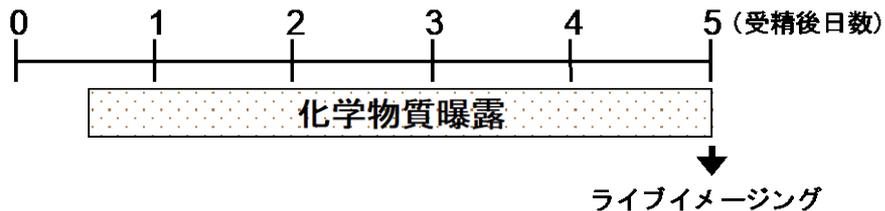
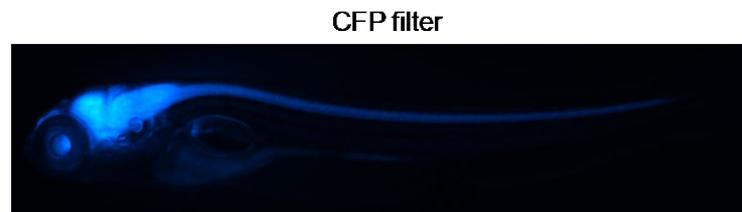
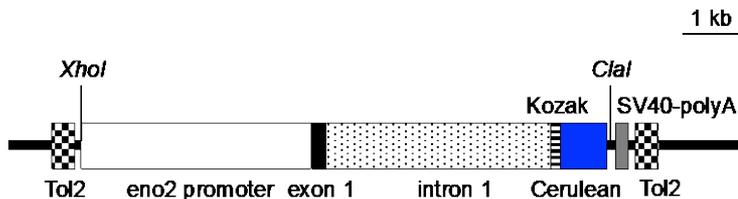


# gfapプロモーターを利用したゼブラフィッシュアストロサイトの 蛍光ライブイメージング

アストロサイト  
(gfap:mCherry)



ニューロン  
(eno2:GFP)

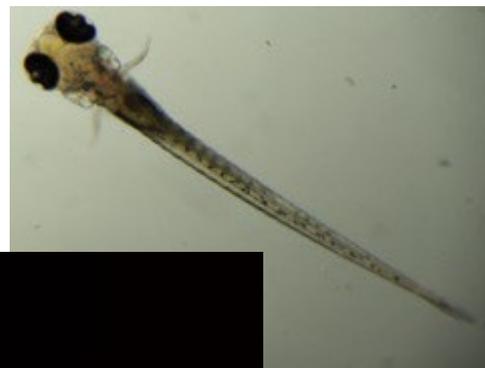


# ゼブラフィッシュの蛍光ライブイメージングによる バルプロ酸の発達神経毒性（神経炎症）評価

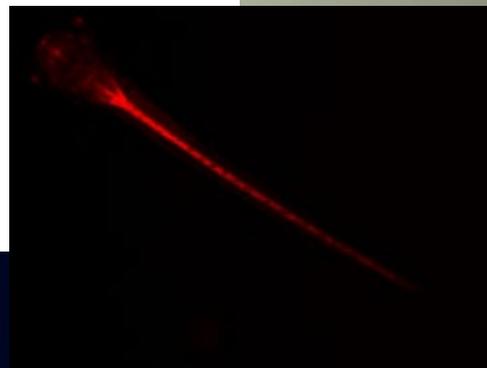
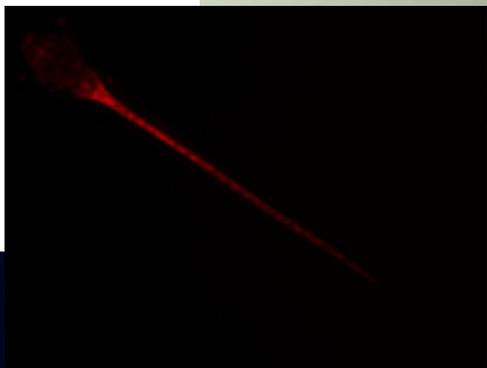
コントロール



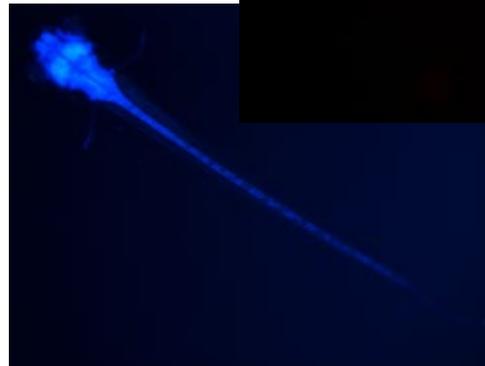
バルプロ酸 50  $\mu$ M



アストロサイト  
(gfap:mCherry)



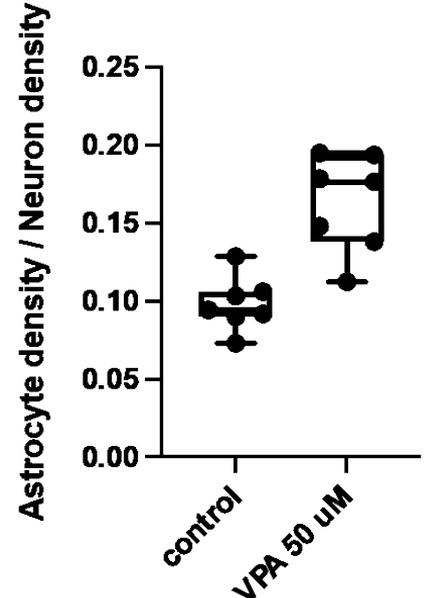
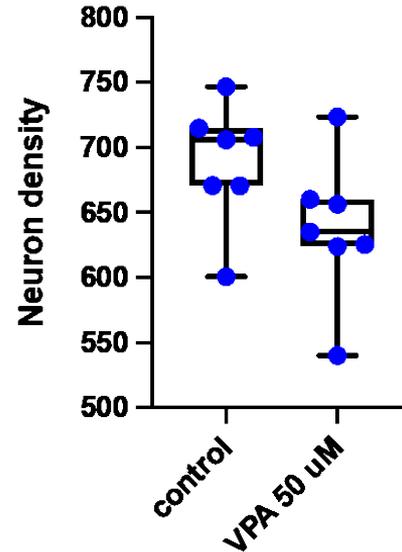
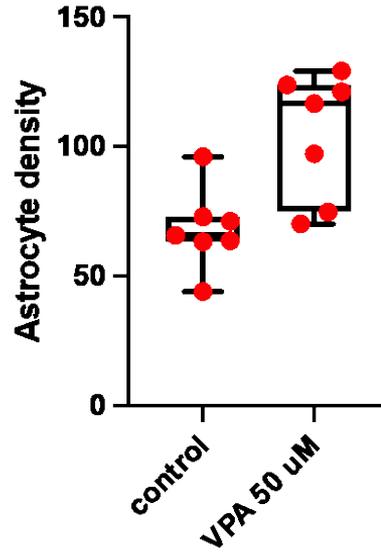
ニューロン  
(eno2:Cerulean)



# ゼブラフィッシュの蛍光ライブイメージングによる バルプロ酸の発達神経毒性（神経炎症）評価

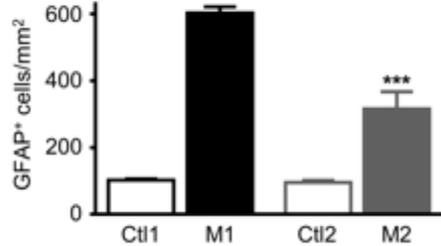
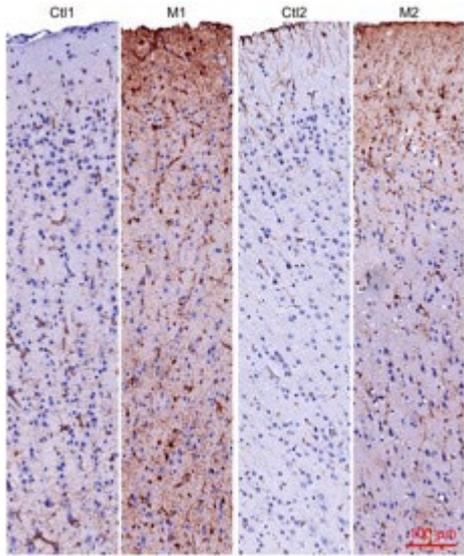
home | news | docs | download | plugins |  
**ImageJ**  
Image Processing and Analysis in Java

- Features
- Release Notes
- Documentation
- Download
- Run ImageJ in Browser! New
- Plugins
- Developer Resources
- Mailing List
- Links



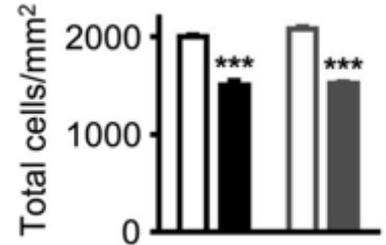
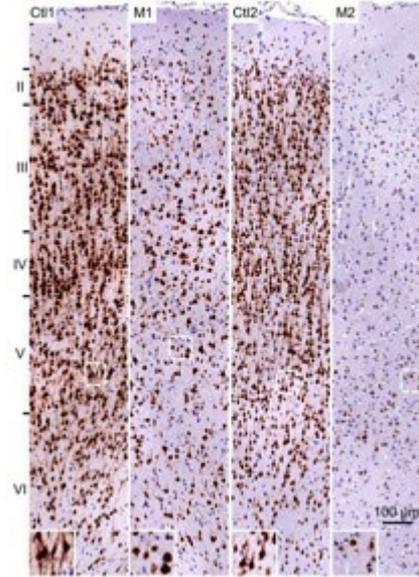
# 妊娠中にバルプロ酸を投与された母親から生まれたカニクイザルの前頭前野におけるアストロサイトは増加し、ニューロンは減少する

## GFAP staining in PFC



VPA (-) VPA (+) VPA (-) VPA (+)

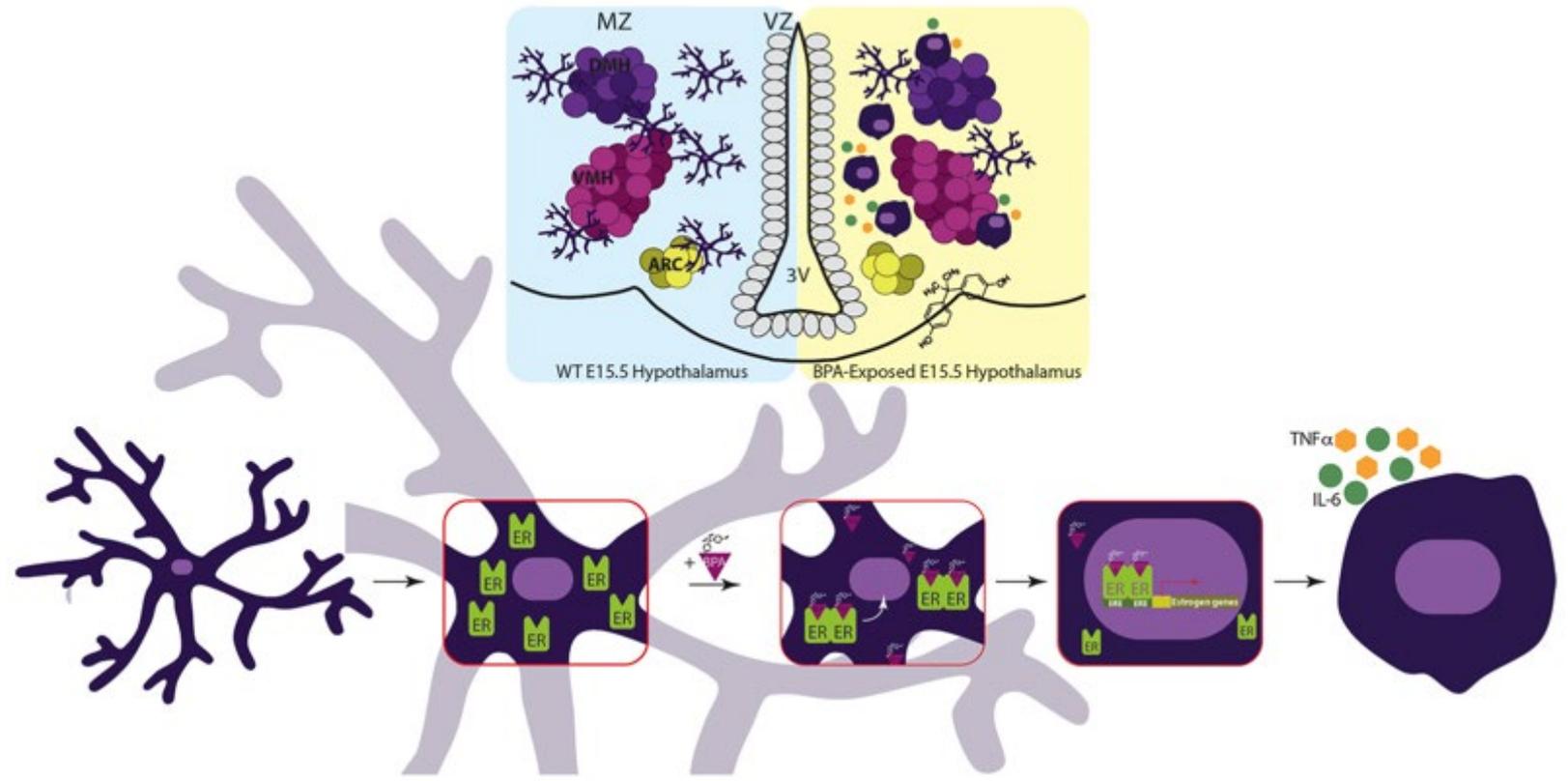
## NeuN staining in PFC



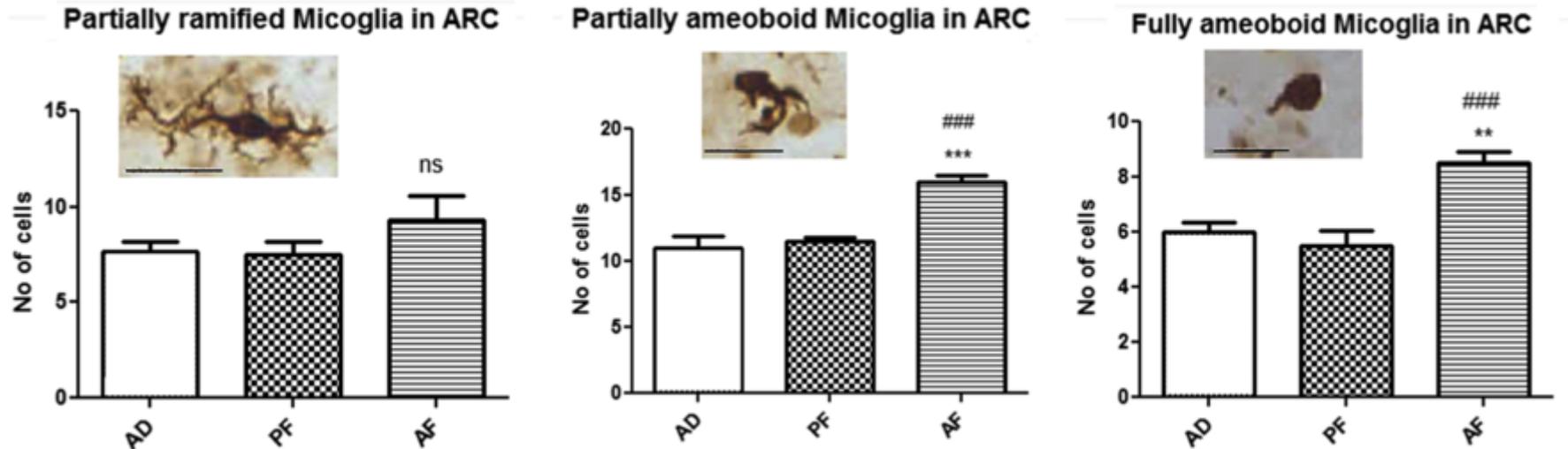
VPA (-) VPA (+) VPA (-) VPA (+)

□ Ctl1 ■ M1 □ Ctl2 ■ M2

# 発達期のビスフェノールA曝露によるマウス視床下部のミクログリア変化

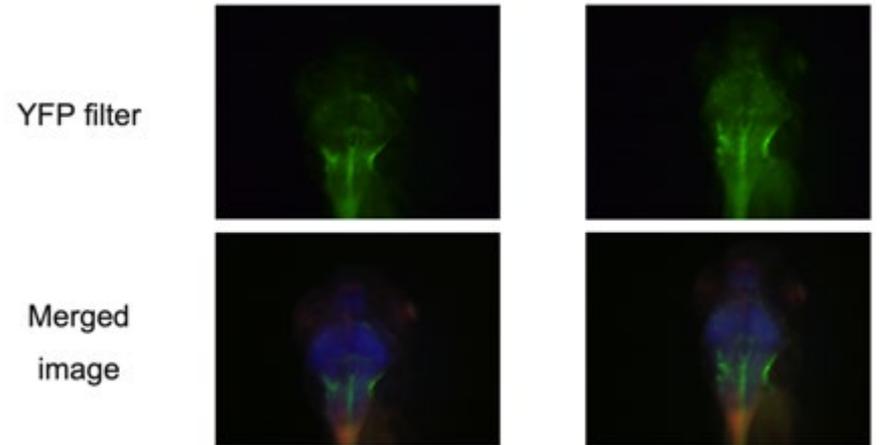
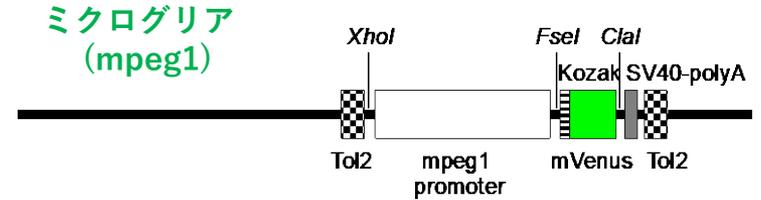
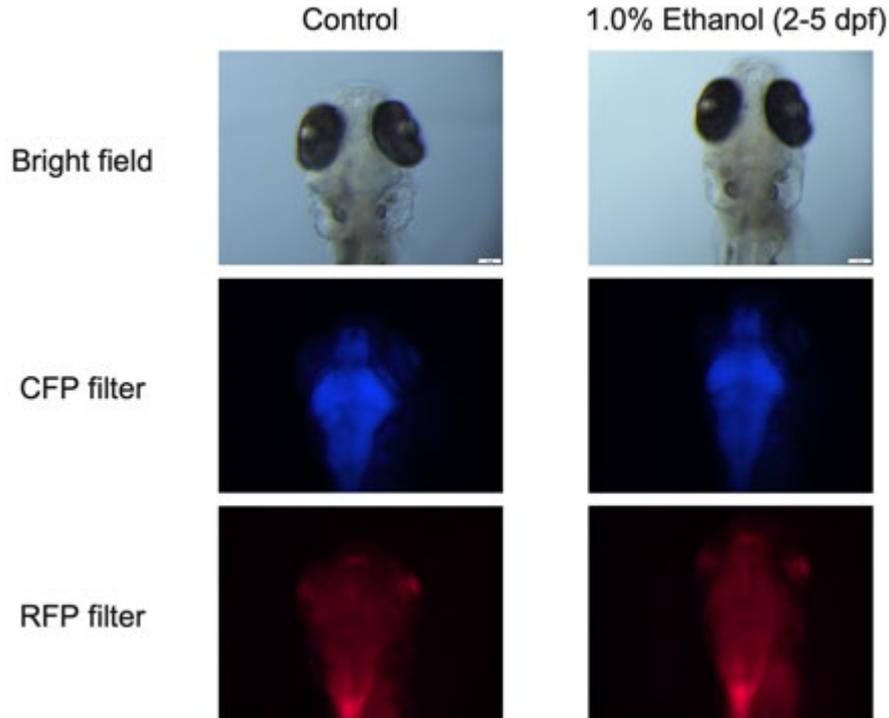


# 発達期のエタノール曝露によるラット弓状核のミクログリア変化



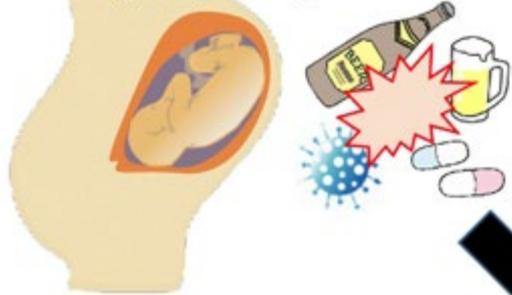
AF: a total daily ethanol dose of 2.5 g/kg  
PF: fed with isocaloric control  
AD: they were left in the litter with the mother

# mpegプロモーターを利用したゼブラフィッシュマイクログリアの 蛍光ライブイメージング

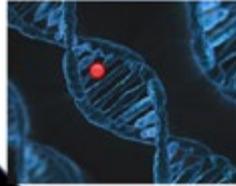


# 発達障害における神経炎症の関与

Perinatal insults and genetic risks during early life stages



Dysregulation in epigenetics



- microRNA expression
- DNA methylation
- Histone modification

Impairment of microglial functions



- Immune surveillance
- Cellular debris cleaning
- Response to injury
- Integration with neural circuits

Abnormal neuroinflammation

- Microglial activation
- Expression of pro-/anti-inflammatory molecules

Animal models for research



Mice



Zebrafish

Neurodevelopmental disorders



- Fetal alcohol syndrome
- Autism spectrum disorder
- Learning disorders
- Cerebral palsy

日本化学工業協会LRI関係者各位に  
心より感謝申し上げます

