

O-1

間葉系幹細胞移植は虚血脳におけるタンパク質処理機構にどのような影響を与えるのか？

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

田所 功、福井祐介、山下徹、劉夏、角田慶一郎、商 敬偉、森原隆太、中野由美子、馮田、佐々木諒、松本菜見子、野村恵美、施曉雯、佐藤恒太、武本麻美、菱川望、太田康之、阿部康二

【背景と目的】最近我々は、脳虚血が軽度から重度になるにつれて、脳虚血により生じた異常タンパクの処理機構が、BAG3/BAG1 比が上昇しユビキチン・プロテアソーム系(UPS)からオートファジーに変換されることを報告したが、治療がこれらのタンパク処理機構に与える影響はまだ明らかではない。急性期虚血脳に対する間葉系幹細胞移植療法が、これらのタンパク処理機構に与える影響について検討した。

【方法】30 分一過性中大脳動脈閉塞モデルマウスの虚血周辺部に、骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)または vehicle を再灌流 15 分後に移植し、2、24、72 時間後に組織学的検討を行った。

【結果】BMSC 群では vehicle 群と比較し、脳梗塞体積が縮小し、アポトーシスが抑制された。両群で ubiquitin 陽性細胞数に差はみられなかったが、BMSC 群では BAG3/BAG1 比上昇の抑制、p62 低下、LC3-II/I 比上昇の抑制がみられた。

【考察】BMSC 移植は、脳虚血における UPS からオートファジーへの変換を抑制した。

O-2

パーキンソン病治療薬の抗癌作用（ドラッグリポジショニングの提案）

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学分野, ²岡山大学歯学部先端領域研究センター, ³オンチップ・バイオテクノロジーズ, ⁴岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔病理学分野, ⁵ハーバード大学医学部, ⁶松本歯科大学歯学部 歯科薬理学

十川千春¹、江口傑徳^{1,2}、Tran Tien Manh¹、石毛真行³、河合穂高⁴、奥舎有加^{1,5}、中野敬介^{2,4}、十川紀夫⁵、小崎健一¹、岡元邦彰¹

創薬にかかる膨大な費用, 時間, リスクを回避するため, 承認済み薬剤に新規薬効を見出すドラッグリポジショニング (DR) が注目されている. 一方, 二次元細胞培養系は, 生体における三次元性を再現できないため, 我々はこれまでに, 三次元腫瘍オルガノイド (3 DO) を開発し, 再発や抵抗性に関わる癌幹細胞マーカーの上昇を確認してきた. また, Matrix Metalloproteinase (MMP)9 は, 癌細胞浸潤・遊走, 血管新生を促進する癌転移促進因子であるため, 本研究では, MMP9 プロモーター (m9promo) 誘導性蛍光レポーター細胞を応用した多元評価型 3 DO 創薬システムを開発し, DR に応用した. 代謝拮抗薬である 5-フルオロウラシルは, 3 DO 形成を抑制したものの m9promo を抑制しなかった. これに対し, 抗マラリア薬アルテスネイトは, 3 DO 形成及び m9promo をともに抑制したため, 当初のコンセプトが実証された. さらに, 1330 種類の既存薬のスクリーニングにより, 5 種類の 3 DO 抑制薬候補を見出した. 中でも既存薬 X は, *in vitro* で癌細胞の 3 DO 形成・生存率・遊走・浸潤を抑制した上, マウスへの癌細胞同種移植モデルにおいても腫瘍形成, 肺転移, 循環腫瘍細胞数を抑制した. 既存薬 X による癌抑制分子機構として, β カテニン不安定化, NF- κ B 及び STAT3 のリン酸化抑制による MMP9 発現抑制ならびに癌幹細胞マーカー CD326 発現抑制が確認された. 既存薬 X は, ドパミンの輸送や活性に関わるパーキンソン病治療薬であるが, DR によって新規癌治療薬として期待できる.

O-3

脳内 Na センサーと口渇感/塩欲求制御・血圧制御

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学分野

檜山武史

脳は血液や脳脊髄液の Na レベルを常に監視しており、それを一定に保つように塩の摂取と排出を制御している。その Na レベルセンサー分子 Na_x を見だし、個体生理につながるシグナル機構を解析してきた。 Na_x は感覚性脳室周囲器官(SFO, OVLT : 脳室表面にある血液脳関門がない神経核)のグリア細胞に発現しており、 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の活性化を通じて Na レベル依存的に解糖系を駆動し、乳酸産生を促していた。SFO でグリア細胞から放出された乳酸は、隣接する抑制性ニューロンで代謝されて K_{ATP} チャネルを活性化し、脱分極を通じて発火を誘発していた。それにより塩欲求を担う SFO(\rightarrow vBNST)ニューロンが抑制されていた(脱水等で体液 Na レベルが上昇した時に塩摂取を回避する機構)。一方、OVLT では、グリア細胞から放出された H^+ が OVLT(\rightarrow PVN)ニューロンの ASIC チャネルを活性化し、交感神経を介して血圧を上昇させていた(体内に Na が貯留した時、高血圧による圧利尿で塩分排出を促す機構)。

O-4

医薬品有害事象データベースを用いたせん妄の病態解明に関する研究

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学

牛尾聡一郎、江角悟、北村佳久、千堂年昭

せん妄を引き起こす要因は多因子的であり、従前の限られた症例数による後方視的研究では複雑な発症メカニズムを明らかにできない。そこで、本研究ではせん妄の病態像の解明を目的に医療ビッグデータ（FAERS）を用いて網羅的に解析を行った。せん妄との関連性については、報告オッズ比（ROR）を指標とした。解析対象としたFAERSの件数は、10,640,146件であった。これまで、せん妄の直接因子として報告されているエチゾラムのROR（95%CI）は10.17（8.5-12.1）であった。また、脳梗塞後の症状緩和に用いられる薬剤であるイフェンプロジル、ニセルゴリン、イブジラストのROR（95%CI）は、12.2（7.3-20.3）、8.7（5.6-13.5）、17.7（9.7-32.2）といずれもシグナルが検出された。このことから脳梗塞後の病態はせん妄ハイリスクであることが示唆された。本発表では、薬剤がせん妄の発症に与える影響について網羅的な解析結果を発表する予定である。

O-5

Cortical spreading depolarization がくも膜下出血後の early brain injury に与える影響

¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学, ² 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学

村井 智¹、菱川 朋人¹、平松 匡文¹、春間 純¹、高橋 悠¹、西 和彦¹、山岡 陽子¹、杉生 憲志¹、武田 吉正²、森松 博史²、伊達 勲¹

くも膜下出血(SAH)後の early brain injury(EBI)は遅発性虚血性脳障害の一因であり、神経学的予後を悪化させる。Cortical spreading depolarization(CSD)は神経細胞の脱分極を引き金に生じる大脳皮質を伝播する脱分極の波であり、EBI を起こす要因の一つとして注目されているが、具体的なメカニズムは明らかとなっていない。当科ではラット SAH モデルを用いて CSD が SAH 後の EBI に与える影響を検討してきた。第 1 に、NADH 蛍光撮影を用いて CSD の動態を可視化し、脱分極時間が長ければ有意に神経障害度が強いことを示した。第 2 に、脱分極時間が長ければ有意に脳波抑制時間が長く、神経障害度も強くなることを示した。第 3 に、超急性期において細胞外膜電位や頭蓋内圧、脳血流、細胞外グルタミン酸濃度がダイナミックに変化しており、脱分極時間と細胞外グルタミン酸濃度は神経障害度と有意に相関していることを示した。現在我々は脳低温療法に注目しており、早期に導入することで CSD や過剰な細胞外グルタミン酸放出を抑制し、神経学的予後を改善させると考えられる。

O-6

部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害

¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経機構学, ² 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学, ³ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科薬理学, ⁴ 松本歯科大学 歯科薬理学

宮崎育子¹, 菊岡 亮^{1,2}, 磯岡奈未¹, 十川千春³, 十川紀夫⁴, 北村佳久², 浅沼幹人¹

孤発性パーキンソン病(PD)における神経障害メカニズムは未だ明らかとなっていない。農薬ロテノンやパラコートへの曝露が PD 発症率を高めることが報告され、これらの農薬は PD 発症に関与しうる環境要因として注目されている。本研究では、部位特異的な神経脆弱性を規定しうる神経外環境であるアストロサイトの多様性に着目し、ロテノン誘発ドパミン神経障害における神経-グリア連関について検討した。妊娠 15 日齢 SD ラット胎仔を用いて中脳神経細胞単独培養、中脳神経細胞+中脳アストロサイト共培養あるいは中脳神経細胞+線条体アストロサイト共培養の 3 種の培養系を作製し、低用量ロテノンで 48 時間処置した。神経細胞単独培養と中脳神経細胞+線条体アストロサイト共培養ではロテノンによるドパミン神経毒性はみられなかったが、中脳アストロサイト共存下でのみドパミン神経細胞数が有意に減少した。また、ロテノンで処置した中脳アストロサイトの培養液を中脳神経細胞単独培養に添加したところ、ドパミン神経障害が惹起された。ロテノン曝露により中脳アストロサイトからの炎症性サイトカイン放出ならびに抗酸化分子メタロチオネイン分泌低下が認められたが、線条体アストロサイトではみられなかった。以上の結果より、部位特異的アストロサイトの機能不全がロテノン誘発ドパミン神経障害を惹起することが示唆された。

O-7

再構成アプローチで解明するダイナミンの膜切断機構とその破綻に起因する疾患発症機序

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生化学分野

竹田哲也, 藤瀬賢志郎, Melita Zerafa, 延永 裕太, 山田浩司, 竹居孝二

ダイナミンは、エンドサイトーシスにおける細胞膜の陥入や切断(膜リモデリング)を行う GTP アーゼである。ダイナミンによる膜リモデリングは、GTP 加水分解に伴う立体構造変化で起こるが、そのメカニズムは明らかになっていなかった。我々は近年、高速原子間力顕微鏡(高速 AFM)を用いて、*in vitro* 再構成系におけるダイナミンの動的な構造変化の直接可視化に成功し、新規の膜リモデリングモデルを提唱したので報告する (Takeda et al., *eLife* 2018)。

またダイナミンは、先天性ミオパチー(中心核ミオパチー)や、早期乳児てんかん性脳症(太田原症候群)などの神経筋疾患の原因遺伝子として知られている。我々は現在、ダイナミンの膜リモデリング機能異常に起因するこれらの難治性疾患の発症機序について、分子、細胞、個体レベルで統合的な解明を試みており、その最新の知見についても報告する (Fujise et al., in preparation)。

初期診断が気分障害であった患者における抗 NMDA 受容体抗体保有率の検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学

河合弘樹、高木 学、岡久祐子、山田了士

抗 NMDA 受容体抗体脳炎は、自己免疫性脳炎で最も頻度が高いが、気分障害の関連についての研究は少ない。我々は、抗 NMDA 受容体抗体脳炎と気分障害の識別、本疾患に特異的な精神症状および臨床的特徴を検討した。

2017年3月～2018年5月に当科を受診し、初診時に気分障害と診断された患者100名のうち同意を得られた62名を対象とした。抗体の同定はNR1A/NR2Bを抗原としたcell-based-assay法を用いた。精神症状はBrief Psychiatric Rating Scale(BPRS)で評価した。

患者62名中4名の脳脊髄液(うち3名は血清も)で抗体陽性であった。抗体陽性患者は、陰性患者に比べ、異常感覚($P=0.0008$)、カタトニア($P=0.049$)、異常脳波($P<0.0001$)が多く、BPRSは思考解体($P<0.0001$)、敵意($P=0.0010$)、猜疑心($P<0.0001$)が高く、情動鈍麻($P<0.0001$)、運動減退($P<0.0001$)が低かった。抗体陽性患者は、後の臨床経過でGraus(2016)の抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断基準を満たし、陰性患者は満たさなかった。単回帰分析でBPRSと抗体価の関連が示唆された($R^2=0.318$)。

非典型的な臨床経過の気分障害の場合、脳脊髄液を用いた抗体価測定が重要である。
Eur Neuropsychopharmacol. 29(9):1041-1050, 2019.

0-9

小児神経代謝疾患の生化学診断体制の構築

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学

秋山倫之

【目的】先天性代謝異常症の中には治療法のある疾患が存在する。しかし、診断マーカーとなる代謝物の測定体制が本邦では不十分であった。そこで、本邦では生化学診断が困難であった先天性代謝異常症の診断（補助）体制の構築を試みた。

【方法】代謝物定量には、液体クロマトグラフィ・蛍光検出を用いた。小児からの臨床検体に対応するため、少量検体での測定を可能にした。全国の医療機関より小児神経疾患患者の臨床検体（髄液、血清、尿）を収集し、分析を行った。

【結果】分析依頼件数は着実に増加し、今年度で通算 1000 件を超えた。現在までにビタミン B6 依存性てんかん、葉酸代謝異常症、ビオプテリン・モノアミン代謝異常症、クレアチン代謝異常症等、計 70 件強の診断（補助）を行った。

【考察】従来 of 診断体制を補完することにより、治療可能な疾患の早期診断が可能になった。治療の早期開始による予後改善が期待される。

P-1

脳内グリア細胞から神経細胞を誘導する新技術 iN 法の確立

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

山下 徹、商 敬偉、中野由美子、森原隆太、佐藤恒太、武本麻美、菱川望、太田康之、阿部康二

【背景と目的】近年、生体内の細胞を直接神経系細胞に誘導する *in vivo* ダイレクトリプログラミング法が開発されたが、まだ未知の点が多い。今回、我々は虚血脳内に豊富に存在するグリア細胞を直接神経細胞に誘導し、その治療効果と安全性を評価した。

【方法】予備的検討では脳梗塞マウスモデルに精製レトロウイルス pMX-GFP 脳内投与後 2 日後に組織学的検討を行った。その結果、マイクログリア (41.9%)、アストロサイト (40.5%)、オリゴ前駆細胞 (14.5%) が GFP 陽性細胞であった。一方で神経前駆細胞や成熟ニューロンには GFP 陽性細胞は認めず、今回用いたレトロウイルスは上記グリア細胞特異的に感染することを確認した。次に本実験として 8 週齢オスの ICR マウスを 2 群 (n=13, n=14) に分け、30 分一過性中大脳動脈脳虚血 3 日後に精製レトロウイルス pMX-GFP と pMX-Ascl1+pMX-Sox2+pMX-NeuroD1 (計 $1.5-2.0 \times 10^7$ /ul) を虚血周辺部に投与を行い、7, 21, 49 日後に運動機能評価と組織学的検討をそれぞれ行った。

【結果】レトロウイルス投与後 7, 21 日後において、GFP 陽性細胞の一部が Dcx 陽性神経前駆細胞に誘導されており、49 日後には NeuN 陽性細胞が誘導されていることが確認できた。また誘導された NeuN 陽性細胞は長い軸索とシナプス様構造を持つなど成熟ニューロンに非常に類似した形態を示していた。一方、Bederson スコアやコーナーテスト試験においては有意な治療効果は見出すことは出来なかった。

【考察】今回、神経特異的転写因子である Ascl1 や Sox2、NeuroD1 を脳内グリア細胞に強制発現させることで、神経系細胞に直接的に誘導することができた。今後 3 つの転写因子を発現できる高力価ポリシストロニックベクター等を用いるなど、更なる検討を行うことが必要である。

P-2

抗がん剤によるラット脳内自己刺激行動の低下に対する GBR12909 ならびに escitalopram の影響

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学

江角 悟、牛尾聡一郎、北村佳久、千堂年昭

目的:本研究では抗がん剤である doxorubicin (DOX) および cyclophosphamide (CPA) を反復投与し、ラット脳内自己刺激行動に対する影響を検討した。

方法:Wistar 系雄性ラット (8 週齢) を用い、脳内自己刺激行動獲得後に DOX (2 mg/kg, i.p.) および CPA (50 mg/kg, i.p.) を週 1 回、3 週間反復投与した。報酬機能の変化は各週における抗がん剤の投与前および最終の抗がん剤投与 1 週後に 30 分間の脳内自己刺激行動を行わせ、レバー押し数の変化を評価した。さらに、最終の脳内自己刺激行動の 30 分前にドパミン取り込み阻害薬である GBR12909 あるいは選択的セロトニン再取り込み阻害薬である escitalopram を単回投与し、レバー押し行動への影響を評価した。

結果および考察:DOX および CPA の反復投与はラット脳内自己刺激行動におけるレバー押し数を低下させ、報酬獲得行動が抑制されることが示唆された。さらに、escitalopram はレバー押し数を変化させなかったが GBR12909 はレバー押し数を増加させた。以上のことから、ドパミン取り込み阻害薬は DOX および CPA による報酬獲得障害を改善させる可能性が考えられた。

P-3

Annexin A2-STAT3-oncostatin M receptor が規定するグリオーマ表現型シフト

¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科 ² 香川県立中央病院 脳神経外科

³ テキサス大学ヘルスサイエンスセンター 脳神経外科

⁴ 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 細胞生理学

松本悠司¹, 市川智継^{1,2}, 黒住和彦¹, 大谷理浩^{1,3}, 藤村篤史⁴, 藤井謙太郎¹, 島津洋介¹, 冨田祐介¹, 服部靖彦¹, 畝田篤仁¹, 坪井伸成¹, 兼田圭介¹, 牧野圭悟¹, 伊達 勲¹

【はじめに】膠芽腫は自然経過あるいは治療によって表現型を変化させ、表現型のシフトは治療抵抗性の原因の一つとして重要である。我々は annexin A2 (ANXA2)が血管新生および perivascular invasion を誘導する遺伝子であることを示した。今回、ANXA2 が規定する表現型シフトの分子生物学的解析を行った。

【方法と結果】マイクロアレイおよびクラスター分析を用いて ANXA2 と相関して発現変動する oncostatin M receptor (OSMR)を抽出した。ANXA2 を過剰発現させると STAT3 のリン酸化亢進および OSMR の発現上昇を認め、浸潤能と血管新生能、増殖能が亢進した。OSMR をノックダウンすると ANXA2 により誘導された浸潤能、血管新生能、増殖能が減少した。STAT3 をノックダウンすると OSMR の発現は低下した。

【結語】ANXA2-STAT3-OSMR axis は膠芽腫の表現型シフトに寄与すると考えられ、新たな治療標的となる可能性がある。

P-4

アストロサイトのセロトニン 1A レセプターを標的としたドパミン神経保護

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経機構学, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学

磯岡奈未¹, 宮崎育子¹, 菊岡 亮^{1,2}, 和田晃一¹, 中山恵利香¹, 進 浩太郎¹, 山本大地¹, 北村佳久², 浅沼幹人¹

我々はこれまでに, アストロサイトのセロトニン 1A (5-HT1A)レセプター刺激によるドパミン (DA)神経保護について報告してきた. 今回, 5-HT1A アゴニスト活性を有する DA アゴニスト ロチゴチン投与によるパーキンソン病モデルマウスでの DA 神経保護効果とアストロサイト 5-HT1A レセプターの関与について検討した. 線条体アストロサイトへのロチゴチン添加により, 転写因子 Nrf2 の核移行および抗酸化分子メタロチオネイン (MT)の発現誘導が認められた. ロチゴチンで前処置したアストロサイトの培養液を中脳神経細胞に添加すると, 6-OHDA による DA 神経毒性が減弱された. これらの Nrf2 核移行, MT 誘導および DA 神経保護効果は, 5-HT1A アンタゴニスト添加で抑制された. さらに, パーキンソン病モデルマウスへのロチゴチン皮下投与により, 黒質 DA 神経細胞脱落が有意に抑制され, この DA 神経保護効果は 5-HT1A アンタゴニスト併用投与によりキャンセルされた. 以上の結果より, ロチゴチンはアストロサイト 5-HT1A レセプターを介して DA 神経保護効果を発揮すると考えられる.

P-5

抗うつ薬ミルタザピンの神経-アストロサイト連関を介したドパミン神経保護効果

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経機構学, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床薬剤学

菊岡 亮^{1,2}, 宮崎育子¹, 久保田菜月¹, 前田恵実¹, 香川大樹¹, 守山雅晃², 糸 明日香¹, 北村佳久², 浅沼幹人¹

我々はこれまでに, セロトニン(5-HT_{1A})受容体アゴニストである 8-OH-DPAT がアストロサイトの 5-HT_{1A} 受容体を介してアストロサイト増殖および抗酸化因子メタロチオネイン(MT)発現を誘導し, ドパミン(DA)神経保護効果を発揮することを報告した. ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗鬱薬(NaSSA)のミルタザピンは, 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用を有することから, 8-OH-DPAT と同様にアストロサイトに作用し, DA 神経保護効果を発揮すると考えられる. 本研究では, パーキンソン病(PD)モデルマウスおよび初代培養細胞を用いてミルタザピンの神経保護効果と, その効果へのアストロサイトの関与について検討した. PDモデルマウスにミルタザピンを8日間連日腹腔内投与すると, 黒質DA神経の脱落が有意に抑制され, 線条体におけるMT陽性アストロサイトの有意な増加が認められ, また5-HT_{1A}アンタゴニストをミルタザピンと併用投与することでこれらの効果が有意にキャンセルされた. さらに, 妊娠15日齢SDラット胎仔からの中脳神経細胞および線条体アストロサイトを用いた検討により, ミルタザピンは中脳神経細胞を介してアストロサイトの増殖及びMT発現誘導を惹起すること, ミルタザピンのDA神経保護効果には, アストロサイトから分泌されたMTが関与することが明らかとなった. 以上の結果より, ミルタザピンは5-HT_{1A}受容体を介してアストロサイトの抗酸化機構を賦活化し, DA神経保護効果を発揮することが示唆された.

P-6

妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露の新生仔マウス脳発達への影響

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経機構学

浅沼幹人, 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin

缶詰, 飲料缶の内面コーティング剤として用いられ食品中に溶出しうるエポキシ樹脂 Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE)を投与した母体からの新生仔では, 頭頂皮質第 2/3 層細胞数著減, 第 5 層錐体細胞増加という層構造の変化がみられること, 初代培養大脳皮質神経細胞への添加により著明な神経突起伸長をきたすことを報告してきた. 今回, 母体への食品中に溶出しうる BADGE の曝露による産仔脳発達への影響について検討するために, BADGE (0.15, 1.5 mg/kg/日)をマウスの妊娠全期から授乳期にわたり固形食餌に混ぜて投与し, 新生仔マウス (1 日齢) の大脳皮質の組織学的検討, 生後 5-8 週でのオープンフィールドテスト, 高架式十字迷路による行動評価を行った. BADGE (1.5 mg/kg/日)に曝露した母体からの新生仔マウスでは, 脳室下帯における nestin 陽性 radial glia および TBR2 陽性 neuronal progenitor cell の減少がみられ, 大脳皮質層構造のマーカーである FOXP2 (第 4 層), Ctip2 (第 5, 6 層)の陽性シグナルが対照群と比べ各層により限局していた. また, BADGE (1.5 mg/kg/日)投与群では 5 週齢の早期にオープンフィールドでのコーナーへの滞在時間が有意に延長した. 一方, 高架式十字迷路では BADGE 曝露による有意な変化はみられなかった. 以上より, 妊娠・授乳期における高濃度の BADGE への曝露は, 早期の神経分化をもたらし, 若年期に不安様行動を惹起させる可能性が示唆された.