

# 小頭症ラットの海馬神経回路の生後発達異常

中村江里\*・井上 稔\*\*・伊藤義美\*\*\*

## Developmental Abnormalities in Neural Circuits in the Hippocampus of Infant Rats with Methylazoxymethanol-induced Microcephaly

Eri NAKAMURA\*, Minoru INOUYE\*\* and Yoshimi ITO\*\*\*

### Abstract

The abnormal development of local neural circuits in the hippocampus of infant rats with methylazoxymethanol (MAM)-induced microcephaly (MAM rats) was examined morphologically. MAM-rats were obtained from dams intraperitoneally injected with MAM (20 mg/kg) on the 15th day of gestation. Rat pups at postnatal day 1, 3 or 7 were anesthetized and intracardially perfused with 4% formaldehyde. Small crystals of DiI were inserted into the CA1 of stratum pyramidale of hippocampus slices with a fine glass needle. Additional brain samples were embedded in paraffin, sectioned and stained with cresyl violet. In 1-day-old MAM-rats, although cytoarchitecture of the stratum pyramidale stained with cresyl violet compared to that of controls, DiI-labeled pyramidal neurons showed high packing densities with poorly developed dendritic branches. In the age-matched control, many DiI-labeled pyramidal neurons were orderly lined up and they had well-developed dendritic plexus. On day 3 and 7 the developmental abnormality of the local circuits in CA1 became more remarkable in both cresyl violet-stained and

---

\* 名古屋大学大学院医学研究科 (博士課程後期課程)  
Graduate School of Medicine, Nagoya University (Doctoral Course)

\*\* 名古屋大学環境医学研究所, 新日本科学株式会社 (現)  
Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University  
Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

\*\*\* 名古屋大学情報文化学部  
School of Informatics and Science, Nagoya University

DiI-labeled sections. This showed that the abnormality of neural network was more striking when compared with the abnormal arrangement of neuronal somata in the hippocampus of MAM rats shortly after birth.

**Key words** : 小頭症(microcephaly), 蛍光色素(DiI), 発達(development), 神経回路(neural circuits), 海馬 (hippocampus)

## I. 問題 と 目的

近年, 世界中で脳研究が盛んに行われている。その背景には, 研究技術のめざましい発展があげられる。今まで原因不明とされていたいくつかの疾患の原因も徐々に解明されつつある。ひと昔前までは, 母子環境が原因であると言われていた自閉症も, 今日では脳の器質的障害が, その行動異常の原因であるという見解が得られている。また最近, 学校現場などで注目されるようになった注意欠陥多動障害も, 自閉症と同じく原因は脳の器質的障害であると考えられている(杉岡, 1988)。

脳と心の関係は古くからの科学者の関心事である。脳の詳細なしくみが解明されつつある今日, 心の障害また精神の障害と呼ばれる疾患の原因究明を目指すとき, 必然的に脳研究が必要とされることは想像に難くない。脳は遺伝情報によりプログラムされた発達過程をベースにしながら, 胎生期, 周産期, 出生後と環境の影響を様々な形で受け, 可塑性を持ちながら発達を続ける(舟橋, 1995 a)。

一般に思考, 判断, 学習, 記憶, 情緒, 感情(情動反応)などの精神活動は高次脳機能と呼ばれる。これらの高次脳機能は, 感覚受容器にある神経細胞や大脳をはじめとする, 脳の神経回路網の統一的な活動により生じると考えられる(舟橋, 1995 b)。こうした高次脳機能という特性を考慮にいれた, 心身障害, 精神障害に関する多くの研究が行われている。そして, 高次脳機能異常の背景にある神経回路網の発達異常を研究するために, 様々な脳発達障害モデル動物が用いられている。

杉岡らは注意欠陥多動障害の原因を探るため, モデル動物の作製を意図して多くの実験を試みている(Nakamura et al., 1982; 杉岡, 1982, 1983; 杉岡ら, 1980, 1981)。その中にはメチルアゾキシメタノール(MAM)を用いた発達障害ラット(妊娠中にMAMを投与された母ラットから生まれた仔ラットは小頭症を発現する)の行動異常に関する報告も多くみられる(杉岡, 1991; Sugioka & Yamadori, 1991, 1992; 杉岡ら, 1981)。前述の薬品を用いた研究は, 国内においては少数であるが, 海外では古くから発達障害, 精神障害など様々な疾患モデル動物の作製及び, 治療的応用を目的として数多く行われてきた(Cattabeni et al., 1997; Chevassus-au-Louis, 1999)。

舟橋は、MAM を用いて小頭症モデルラットを作製し、詳細な検討を行っている (Funahashi et al., 1992, 1993, 1994, 1998 ; Funahashi, 1989, 1990, 1995a, 1995b)。舟橋の研究は、他の MAM を用いた研究が成熟ラット (生後 90 日齢) を研究対象としていることに対して、仔ラット (生後 1 日齢, 28 日齢) を対象にし、脳の発達に重きをおいて検討している点が特徴的である。

MAM 投与ラットから生まれた仔ラットは、脳に形態的な異常を持っており、様々な行動テストからも異常が検出される。脳の形態異常と行動異常との関連は、杉岡らが精力的に取り組んではいるが、まだ今後の検討が待たれるところである。またこういった異常がいつ頃から、どのように発現し、それは最終的にはどのようになっていくのかという疑問が提示される。MAM 投与ラットから生まれた仔ラットについては、形態学的、免疫組織学的、電気生理学的、薬理学的、生化学的、行動学的等々の検討が行われている (Spatz et al., 1968 ; Haddad et al., 1972 ; Singh, 1978, 1980 ; Singh et al., 1983 ; Ohnston et al., 1979 ; Cannon-Spoor et al., 1983 ; Ashwell, 1987 ; 中村, 2000)。形態学的には、妊娠中どの時期に MAM を投与すれば、どの種の細胞に、どの程度の異常がおこるのが検討されている。薬理学的には MAM の投与量、回数などが検討されている。行動学的にはどの種の行動テストにおいて異常が検出され、検出された異常は消失するのかあるいは永久的なものなのかなどが検討されている。

ラットの神経細胞の発生段階はすでに詳細に調べられているので、発達に伴った MAM ラットの脳発達異常を検討することは十分に可能である。しかしながら、生後初期の MAM 仔ラットの形態学的検討は、十分に行われていない。先にも述べたように、成熟ラットで発見される異常が、具体的にはいつ頃、どのようにして形成されるかを検討することは非常に重要であると考えられる。

舟橋 (1996) はこれまでに、MAM 投与ラットから生まれた生後 1 日齢, 28 日齢の仔ラットを用いて、大脳皮質、上丘等の神経回路網の形態学的検討を行っている。しかしながら、海馬については、生後 11 日齢のみを形態学的に検討しており、生後の発達に伴う検討は行われていない。そこで本研究では、細胞構築レベルと、神経連絡レベルの 2 つの異なるレベルでの生後の発達に伴う変化を、形態学的に検討することを目的とし、生後 1, 3, 7 日齢の仔ラットの観察を行った。

#### 脳発達障害のモデル動物としての MAM 小頭症ラット

小頭症は遺伝的小頭症 (genetic microencephaly) と、胎生期における、ウィルス感染症、放射線被曝、化学物質 (有機水銀など) 等による脳発達障害、または周産期・新生児期における無酸素症、低血糖、慢性硬膜下血腫、化膿性髄膜炎等による脳発達障害による獲得性小頭症 (acquired microencephaly) に分類されるが、原因の不明なものが大半といわれる (栗

山, 1975; Dekaban, 1970; Nelson, 1969)。放射線被曝による障害の例では, 広島・長崎の原爆小頭症がよく知られている (Otake, 1989)。

MAM ラットの小頭症の発現機序は, 大脳皮質の組織発生期に作用物質の侵襲で脳室帯細胞 (ventricular cell) の DNA 合成が障害されることによって神経細胞の産生が障害され, そのため本来あるべき神経細胞の数が減少することが原因の一つであると報告されている (松谷, 1979)。多くの研究では, 妊娠 14 日, 15 日に MAM を投与した仔ラットの小頭症が重篤で, 一腹に均一に出現し, 再現性があり, ラットの系統 (strain) に関係なく発現し, 大脳半球に障害が限られており, また 1 年以上は生存可能であると報告されている (Spat & Laqueur, 1968)。

## II. 方 法

交配の翌日の陰栓確認日を妊娠 0 日とし, 妊娠 15 日のラット (Wistar 系; 日本 SLC) に, methylazoxymethanol (MAM) を 20 mg/kg の投与量で 1 回, 腹腔内に注射した。対照群は同一妊娠日のラットに生理食塩水を腹腔内に注射した。自然分娩の後, 出産日を生後 1 日齢と数えて, 生後 1 日齢, 3 日齢, 7 日齢の仔ラットを実験に用いた。

### 形態学的検討

#### (1) クレシルバイオレット染色

各日齢の仔ラットにペントバルビタールで深麻酔をした後, 心臓からの灌流固定を実施した。固定には 4%パラホルムアルデヒドを 0.1 M リン酸緩衝液に溶かした固定液 (pH 7.4, 4°C) を用いた。灌流固定後に脳を摘出し, その後同様の固定液で 7 日間固定をしてから脳全体をパラフィン包埋した。厚さ 10  $\mu$ m の前額断連続切片を作製し, ゼラチンコート・スライドガラスにマウントしてから, クレシルバイオレット染色を実施した。染色後, アルコール脱水を経てエンテランニュー (Merck) に封入し, 通常の光学顕微鏡により観察した。

#### (2) 蛍光標識法

クレシルバイオレット染色時と同様の方法で脳摘出を実施し, その後同様の固定液で 5 日以上固定をした。蛍光標識を実施する 3 日-7 日前に脳を固定液から取り出し, 0.1 M リン酸緩衝液中に 4°C で保存し, 固定液を洗浄した。神経繊維の標識にはカルボシアニン蛍光色素 DiI (1,1'-didodecyl-3,3,3',3'-tetramethyl-indocarbocyanine perchlorate; Molecular Probe) を用いた。実体顕微鏡下で 2-3 mm 厚の前額断切片を作製し, 先端の細いガラスピペット (先端の直径 30-50  $\mu$ m) で DiI の小結晶を海馬に挿入した。脳切片を 25°C, 0.1 M リン酸緩衝生理食塩水 (PBS: 1%アジ化ナトリウム添加) で, 1 週間インキュベーションした。その後マイクロスライサーで厚さ 45  $\mu$ m の連続切片を作製した。連続切片はリン酸緩衝液中に 4°C で一時保存し, 蛍光顕微鏡下で観察した。DiI は光により退色しやすいので, 観察

後直ちに写真撮影を実施した。

### III. 結果

ラットの脳を外側膝状体のレベルで前額断としたときの大脳皮質と海馬を、模式図で Fig. 1 の A に示す。海馬は大脳皮質の内側に包み込まれるように存在している。Fig. 1 の B は、海馬の拡大図であり、四角で囲んだ領域は本研究において検討した海馬 CA1 (Cornu Ammonis 1) 領域を示す。

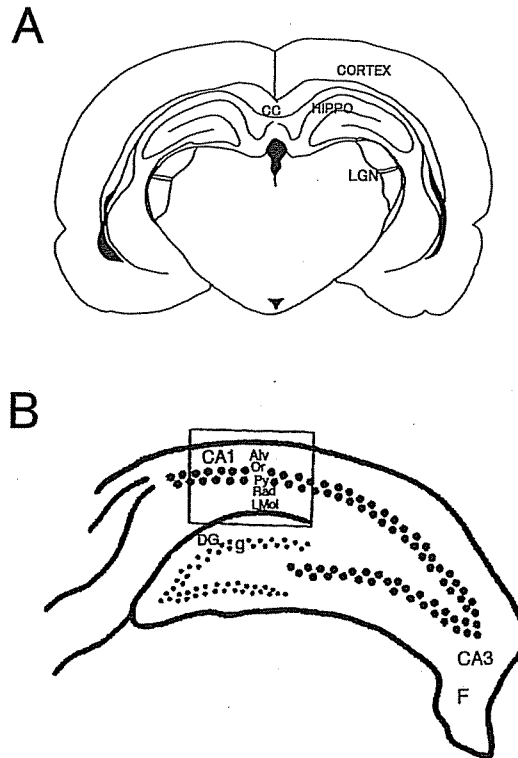


Fig. 1 A : A schematic drawing of a coronal section of the rat brain.

B : A schematic chart of the rat hippocampus. The area within the rectangle indicates the CA1 hippocampus sampling area.

CC corpus callosum, HIPPO hippocampus, LGN lateral geniculate nucleus.

Alv alveus, Or stratum oriens, Py stratum pyramidale, Rad stratum radiatum,

LMol stratum lacunosum-moleculare, g stratum granulare, DG dentate gyrus, F

fimbria.

Fig. 2にMAMラットと対照群のラット脳の背側の写真を示す(左側が対照群, 右側がMAMラット)。Aは生後1日齢のラットの脳, Bは生後3日齢のラットの脳を示す。MAMラット脳は対照群と比較すると全体的に小型となっている。またMAMラット脳の大きな特徴として, 対照群と比較するとすでに1日齢から大脳外套の発育不全が顕著であり, その後の日齢においては, より顕著になっていく。しかしながら, どの日齢においても小脳, 脳幹には発育不全はみられない。

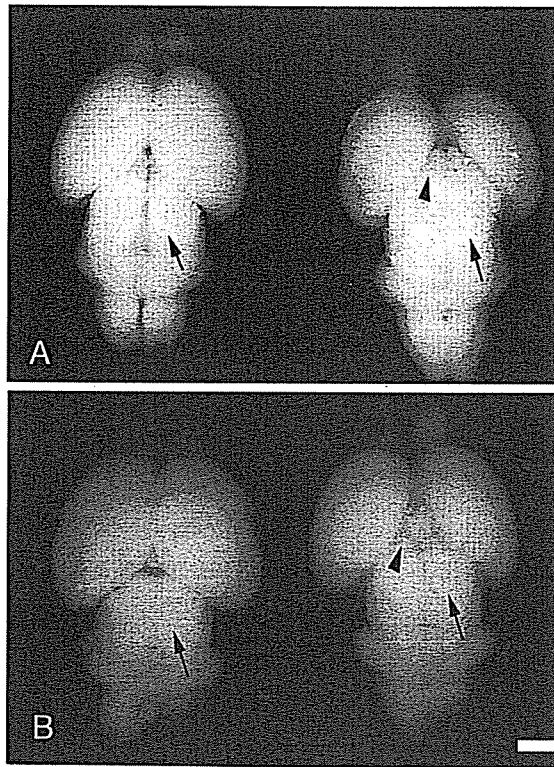


Fig. 2 Dorsal view of brains of control-rats (left) and MAM-rats (right). Arrowheads and arrows indicate the superior and inferior colliculi, respectively. Bar=2 mm. A: postnatal day 1. B: postnatal day 3.

Fig. 3にクレシルバイオレット染色を行ったMAMラットと対照群のラット脳の海馬CA1領域の細胞構築を示す。A, C, Eは順に生後1日齢, 生後3日齢, 生後7日齢の対照群のラット脳の海馬CA1領域の細胞構築を示し, B, D, Fは順に生後1日齢, 生後3日齢, 生後7日齢のMAMラット脳の海馬CA1領域の細胞構築を示す。AとBにおいては両者に大きな違いはみられない。錐体細胞層 (stratum pyramidale) は, MAMラットでもほぼ対照群と同様に配列されている。CとDにおいては, 各々の錐体細胞層がより明確に形成されてくる。この段階ではAとBにおいてはみられなかった対照群との違いがみられるように

なる。すなわち C の対照群においては錐体細胞層における細胞の配列の乱れはみられないが、D の実験群においては、錐体細胞層における細胞の配列の乱れが明確にみられるようになる。配列の乱れをより詳細に観察してみると、それらの乱れは、上部方向への逸脱、すなわち錐体細胞層から上昇層 (stratum oriens) もしくは海馬白板 (alveus) 方向への逸脱であることがわかる。F の小頭症では側脳室によって大脳皮質深部と海馬が分離していない部位がみられる。また異所性の錐体細胞が上昇層もしくは海馬白板にみられる。さらに興味深いことは、D の段階でみられたのは錐体細胞層から上昇層もしくは海馬白板という上部方向への乱れであったが、ここでは錐体細胞層から下部方向へ位置している細胞すなわち放線層 (stratum radiatum) に異所性の錐体細胞がみられることである。

Fig. 4 に、MAM ラットと対照群のラットの脳の海馬 CA1 領域における DiI により標識された神経細胞と神経繊維の分布を示す。A, C, E は順に生後 1 日齢, 生後 3 日齢, 生後 7 日齢の対照群のラット脳の海馬 CA1 領域における DiI により標識された神経細胞と神経繊維の分布を示し、同様に B, D, F は順に生後 1 日齢, 生後 3 日齢, 生後 7 日齢の実験群を示す。A の対照群においては、錐体細胞層に多くの DiI 標識錐体細胞がみられ、それらから放線層へ垂直に伸びる尖頭樹状突起 (apical dendrite) がみられる。しかしながら B の MAM ラットにおいては、錐体細胞層には DiI 標識錐体細胞は少なく、上昇層、放線層等に散在して分布している錐体細胞がみられる。異所性の錐体細胞から伸びる尖頭樹状突起にも異方性 (anisotropic) がみられる。また概して尖頭樹状突起は短いことも特徴としてみられる。C と D においては、A, B の段階と比較すると、C の対照群, D の MAM ラット共に神経繊維のネットワークが形成されていることがみられる。しかし全体としては A, B 群と同様に、D 群は C 群と比較すると神経繊維のネットワークはかなり少ない。C の対照群においては、錐体細胞層における錐体細胞から放線層へ垂直に伸びる尖頭樹状突起の成長 (増加) が顕著にみられる。D の MAM ラットにおいては、散在して分布している錐体細胞からの尖頭樹状突起の成長がみられ、B の段階ですでに異方性がみられていた尖頭樹状突起は斜めに走行していることがみられる。E と F においては C, D の段階と比較すると E の対照群, F の MAM ラット共に神経繊維のネットワークの形成がかなり発達しており、一見両者に量的な発達の差は無いようにみられる。しかしながら質的には、E の対照群が錐体細胞層における錐体細胞から放線層へ垂直に伸びる尖頭樹状突起の正常な成長がみられることに対して、F の MAM ラットは上昇層、放線層等に散在して分布している錐体細胞からの尖頭樹状突起の成長が悪く各突起が短いため、細胞密度 (packing density) が高くなり、ネットワークの形成不全がみられる。

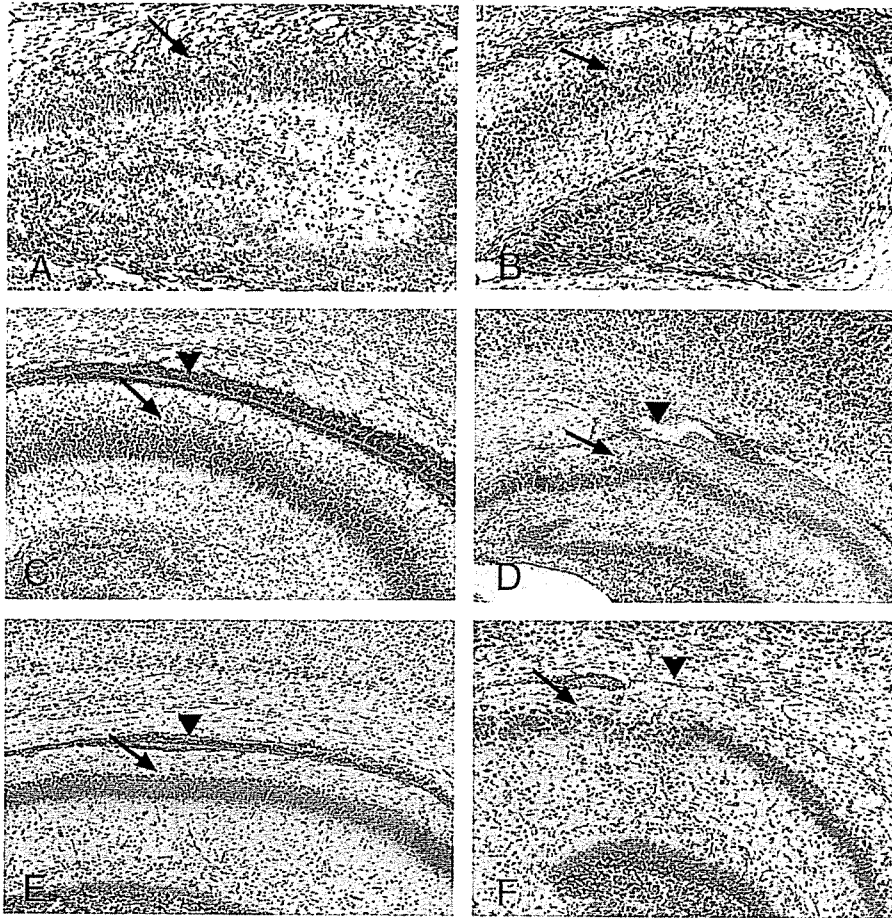


Fig. 3 Coronal sections through the hippocampus CA1 of control-rats (left) and MAM-rat (right). Arrows and arrowheads indicate the stratum pyramidale and lateral ventricle, respectively. Magnification A, B :  $\times 50$  ; C, D, E, F  $\times 25$ .  
A, B : postnatal day 1. C, D : postnatal day 3. E, F : postnatal day 7.



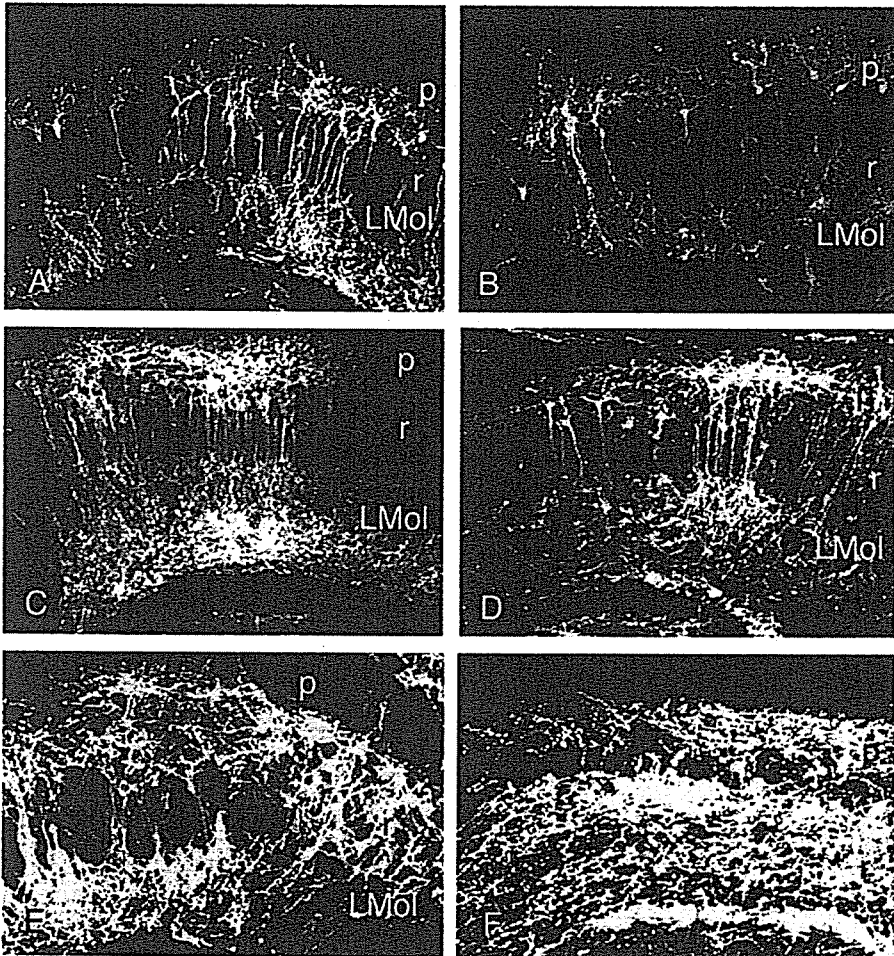


Fig. 4 DiI-labeled pyramidal cells, dendrites and fibers of hippocampus CA1 of control-rats (left) and MAM-rats (right). Magnification  $\times 75$ .

A, B : postnatal day 1. C, D : postnatal day 3. E, F : postnatal day 7.

p stratum pyramidale, r stratum radiatum, LMol stratum lacunosom-moleculare.

#### IV. 考 察

本実験では、Fig. 2 の A, B に示したように、MAM ラットの脳外套に发育不全がおこり、上丘が露出していること等の条件が満たされていることが確認され、松谷 (1979) の報告と一致した特徴的な小頭症ラットであることが確認された。

MAM ラットでは海馬 CA1 から CA2 領域において、出産直後にはみられないが、生後 5 日頃から異所性神経細胞がみられ、日齢が増すにつれて数が増加することが報告されている

(Singh, 1977)。本実験においても、生後3日頃から神経細胞のわずかな配列異常が認められるようになり、生後7日齢ではより顕著に異所性神経細胞がみられた。

MAMによる脳発達障害については、MAM投与の時期と障害を受ける神経細胞領域の研究は数多く行われている。本研究の考察を進めるにあたって大変参考になるとと思われるので、概要をTable 1に示す。

Table 1. Cellular ablations shown to be induced by single methylazoxymethanol treatments at different time points during brain development in rat and/or mouse (Cattabain & Luca, 1997)

Time of Administration, days	Brain Area Affected	Type of Cell Affected
Prenatal days		
12	Hypothalamus	GRF-and LHRH-positive cells
13	Hypothalamus Cerebellum Thalamus Strataum	GRF-and LHRH-positive cells Purkinje cells Dorsal and magnocellular LGN Patch cell
14	Hypothalamus Cortex Hippocampus  Strataum Thalamus	GRF-and LHRH-positive cells Cells in all cortex layers Cells in Ammons' horn (CA1-2 > CA4) Medium-sized spiny neurons Dorsal and magnocellular LGN
15	Hypothalamus Cortex Hippocampus  Strataum	SRIF-positive cells (?) Cells in layer II-IV Cells in Ammons' horn (CA1-2 > CA4) Medium-sized spiny neurons
16	Cortex Hippocampus Olfactory bulbs	Cells in layer II-IV Cells in Ammons' horn Mitral cells (?)
18	Strataum	Matrix cells
19	Hippocampus	Dentate granule cells (?)
Postnatal days		
0	Cerebellum Olfactory bulbs Hippocampus	Granule cells Granule cells Dentate granule cells (?)
1	Cerebellum	Granule cells
5	Cerebellum	Granule cells

GRF, growth hormone-releasing factor ; LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone.

妊娠 15 日に MAM を投与すれば、胎児の線状体、視床、視床下部、大脳皮質、海馬領域の神経細胞が障害を受けると報告されている。特に海馬においては CA 1-2 領域が CA 4 領域より大きな障害をうけるとされる (Virgili et al., 1989; Zoli et al., 1990)。ラットの細胞出現期は、海馬台と前海馬台内層で胎生期 15, 16 日, CA 4 で胎生期 15 日, 前海馬台外層で胎生期 16, 17 日, CA 3 で胎生期 15-17 日, CA 1 で胎生期 16-18 日, 歯状回顆粒細胞層で胎生期 19-21 日であると報告されている (Schwerdtfeger et al., 1977; Bayer, 1980)。松谷 (1979) によれば、MAM 投与 8 時間後より細胞の崩壊像が出現し、約 1 昼夜でさらに増加し、48 時間で細胞の崩壊像はその極に達し、3 日を過ぎると崩壊像は消失する。このことから、本研究でみられた海馬 CA 1 領域の障害は直接的な障害と間接的な障害の両者が考えられる。Ashwell (1987) は、MAM が投与された妊娠 15 日に最も多く産出される大脳皮質の細胞群 (将来、大脳皮質の第 II, III, IV 層を形成する細胞群) が細胞死に陥り、その結果大脳皮質の細胞を標的細胞として神経終末を伸長させる外側膝状体の神経細胞がシナプス形成に失敗し、発達の途上で変性・脱落することを報告している。また舟橋ら (1992) は中脳の縫線核にあるセロトニン神経細胞が、標的となる大脳皮質の細胞が欠落することによってシナプス形成に失敗し、二次的な変性がおこることを報告している。Singh (1977) は、異所性の錐体細胞群は出生直後は未成熟な神経細胞として規則的に配列された正常な層を形成するが、成長に伴って海馬内で移動して異所性の錐体細胞群を形成することを示唆している。本実験の結果は Singh (1977) の示唆を支持するものであった。

Fig. 3 において明らかなように、出生直後 (本実験の生後 1 日齢) では、MAM ラットでも規則的に配列されたほぼ正常な層が形成されていることが確認された。また成長に伴った海馬内錐体細胞の異所形成も、生後 3 日齢、生後 7 日齢と変化していくことが確認された。また舟橋 (1995 b) は、MAM 小頭症では脳梁の DiI 標識線維の走行が乱れており、大脳皮質の深部に不規則に位置しているものや、場合によっては海馬内に位置することもあることを報告している。本実験においても Fig. 3 の D, F に見られるように、D の生後 3 日齢では確かに上昇層方向への配列の乱れが確認され、F では上昇層、放線層の両方向へ異所性の錐体細胞の存在が確認されている。これらの結果は舟橋 (1995 b) の報告を支持するものであった。

MAM 投与と、X 線照射による障害は類似していることが知られている (Cattabeni et al., 1997)。Sun et al. (1997) は妊娠 13 日のマウスに X 線照射を行い、生後の脳発達障害を検討している。それらの結果からも生後 7 日齢では上昇層に位置する異所性の錐体細胞が確認されている。また放線層に位置する異所性の錐体細胞は、まだこの段階においては海馬内で細胞群を形成していないことも確認されている。

MAM 小頭症モデル動物について、放線層にみられる異所性の錐体細胞については、様々な見解が得られてきた。しかしながら、上部に位置する上昇層、海馬白板方向への異所性の細胞についてはほとんど一致した見解が得られていない。MAM 小頭症モデル動物に関する

側脳室についての形態学的検討は行われておらず、この領域は今後の検討が待たれる。しかしながら本実験の結果はいくつかの示唆を与えるものであった。

過去において注目されてきたのは下部への異所性の細胞（放線層に位置する細胞）であったが、本実験では細胞は上部の方向（上昇層、海馬白板、大脳皮質深部）へも遊走している可能性が示唆された。大脳皮質はこの時期（生後3-11日）神経細胞の遊走がまだ活発であり、大脳皮質と海馬が分離していない部分があるので、海馬上部に逸脱した神経細胞は大脳皮質の遊走経路に従って大脳皮質方向へ遊走するために散在して分布していると推察される。いっぽう海馬ではこの時期すでに神経細胞遊送が終わりに近いため、下部への異所性の細胞は更に遊走することはなく、そのために塊状に留まっていると推察される。

本実験では、クレシルバイオレット染色標本の観察から得られたこうしたいくつかの可能性をより詳細に検討するため、蛍光色素染色法による検討を行った（Fig. 4）。

MAM ラットの海馬 CA1 領域の錐体細胞の樹状突起の形成不全や樹状突起棘の数の減少等が報告されている（Singh, 1980）。生後1日齢においては Fig. 3 に示されるように、クレシルバイオレット染色レベルでは A の対照群と B の MAM ラットの間、大きな差はみられなかった。しかしながら同じ日齢の DiI 標識線維の分布には Fig. 4 で示されるように、明らかな形態学的差異がみられた。A の対照群では錐体細胞層に多くの DiI 標識錐体細胞がみられ、かつそれらから放線層へ垂直に伸びる尖頭樹状突起（apical dendrite）がみられるのに対し、B の MAM ラットにおいては、錐体細胞層には DiI 標識錐体細胞は多くみられず、数少ない錐体細胞は上昇層、放線層等に散在して分布しそれらから伸びる尖頭樹状突起には異方性（anisotropic）がみられた。出生直後に、細胞構築レベルでみられない神経繊維レベルの差異が存在していた。生後3日齢では、D の MAM ラットで異常な神経繊維のネットワークが形成されていることが確認された。

本研究は出生直後の細胞構築レベルでは検出されない異常が、神経繊維レベルでの観察によって検出されることを明らかにした。これらの微細な異常が、徐々にマクロな形態的な異常として明らかになり、やがて生後の行動障害となって認識される可能性を示唆した。

## 謝 辞

切片作成にあたり、技術の指導をしていただいた早坂静氏をはじめ、環境医学研究所の方々  
に心から感謝申し上げます。

## 引 用 文 献

- Ashwell, K. 1987 Direct and Indirect Effects on the Lateral Geniculate Nucleus Neurons of Prenatal Exposure to Methylazoxymethanol Acetate. *Develop. Brain. Res.*, 35, 199-214.

- Bayer, S. A. 1980 Development of the Hippocampal Region in the Rat Neurogenesis Examined with  $^3\text{H}$ -thymidine Autoradiography. *J. Com. Neurol.*, 190, 87-114.
- Cannon-Spoor, H. E. & Freed, W. J. 1984 Hyperactivity Induced by Prenatal Administration of Methylazoxymethanol: Association with Altered Performance on Conditioning Tasks in Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 20, 189-193.
- Catabbeni, F. & Luca, M., D. 1997 Developmental Model of Brain Dysfunction Induced by Targeted Cellular Ablations with Methylazoxymethanol. *Physiol. Rev.*, 77, 199-214.
- Chevassus-au-Louis, N., Baraban, J-L. S. C. & Bea-Ari, Y. 1999 Cortical Malformations and Epilepsy. New Insights from Animal Models. *Epilepsia*, 40, 811-821.
- Funahashi, A. 1989 Distribution of Corticogeniculo-Neurons and Projection of Geniculocortical Fibers in Methylazoxymethanol-Induced Microcephalic Rats. *Cong. Anom.*, 29, 125-137.
- Funahashi, A. 1990 Abnormal Cytoarchitecture in the Superior Colliculus and Altered Projection of Geniculotectal Fibers in Methylazoxymethanol-Induced Microcephalic Rats. 名古屋大学教養部紀要 B 第 34 輯 33-50.
- 舟橋厚 1992 小頭症ラットの後頭葉における皮質構造の生後初期発達 名古屋大学教養部紀要 B 第 36 輯 101-109.
- 舟橋厚 1995 a 小頭症ラットの大皮質内在性神経回路網の生後初期発達異常 情報文化研究 創刊号 名古屋大学情報文化学部・大学院人間情報学研究科 65-72.
- 舟橋厚 1995 b 小頭症ラットの海馬内在性神経回路網の生後初期発達異常 情報文化研究 第 2 号 名古屋大学情報文化学部・大学院人間情報学研究科 33-43.
- Funahashi, A. 1995 Developmental Alteration of Local Circuits in Cerebral Cortex of Young Rats with Methylazoxymethanol-Induced Microcephaly. *4th IBRO World Congress of Neuroscience*, 228.
- 舟橋厚 1996 小頭症ラットの上丘内在性神経回路網の生後初期発達異常 情報文化研究 第 4 号 名古屋大学情報文化学部・大学院人間情報学研究科 81-88.
- Funahashi, A., Fujimiya, M., Kimura, H. & Maeda, T. 1998 Abnormal Development of Serotonin Nerve Fibers in the Visual Cortex in the Rats with Methylazoxymethanol-Induced Microcephaly. *Acta Neuropathol.*, 95, 5-14.
- Funahashi, A., Inouye, M. & Yamamura, H. 1992 Developmental Alteration of Serotonin Neuron in the Raphe Nucleus of Rats with Methylazoxymethanol-Induced Microcephaly. *Acta Neuropathol.*, 85, 31-38.
- Funahashi, A., Inouye, M. & Yamamura, H. 1994 Immunohistochemical Examination of Serotonin Fibers in the Developing Visual Cortex of Rats with Methylazoxymethanol-Induced Microcephaly II. *Environ. Med.*, 38, 37-40.
- Funahashi, A. 1995 Vasoactive Intestinal Polypeptide-Containing Neurons and Processes in the Developing Hippocampus of Rats Prenatally Exposed to Methylazoxymethanol Acetate. *Cong. Anom.*, 35, 113-122.
- Funahashi, A. & Yamamura, H. 1993 Immunohistochemical Examination of Serotonin Fibers in the Developing Visual Cortex of Rats with Methylazoxymethanol-Induced Microcephaly. *Environ. Med.*, 37, 147-150.

- Haddad, R. K., Rabe, A. & Dumas, R. 1972 Comparison of Effects of Methylazoxymethanol Acetate on Brain Development in Different Species. *Fed. Proc.*, 31, 1520-1523.
- 栗山重信 (監修)・太田敬三・島 信・藤井良知・吉田久 (編) 1975 小児科学 第3版 医学書院 p. 401.
- Laqueur, G. L. 小林昭, 広野巖, Matsumoto, H., 福西亮, 渡辺研之 1972 天然発癌物質 シンポジウム Cycasin の毒性と発癌性 日本臨床 30, 919-934.
- 松谷天星丸 1979 小頭症モデル—化学物質の胎生期投与による— 神経進歩 23, 872-883.
- 中村江里 2000 小頭症ラットの海馬神経線維の生後発達異常 名古屋大学大学院人間情報学研究科修士論文.
- Nakamura, K., Sugioka, K. & Yoshioka, T. 1982 Morphological and Behavioral Analysis in Rats with Early Postnatal Electrical Stimulation : An Experimentally Induced Model of Minimal Brain Dysfunction (MBD). In Fukuyama, Y, Arima, M., Maekawa, K & Yamaguchi, K. (Eds), *Child Neurology : Excerpta Medica*. Amsterdam, 294-300.
- Otake, M., Yoshimaru, H. & Schull, W. J. 1989 Prenatal Exposure to Atomic Radiation and Brain Damage. *Cong. Anom.*, 29, 309-320.
- Schlessinger, A. R., Cowan, W. M. & Swanson, L. M. 1978 The Time of Origin of Neurons in Ammon's Horn and the Associated Retrohippocampal Fields. *Anat. Embryol.*, 154, 153-173.
- Singh, S. C. 1977 Ectopic Neurons in the Hippocampus of the Postnatal Rat Exposed to Methylazoxymethanol during Foetal Development. *Acta Neuropathol.*, 40, 111-116.
- Singh, S. C. 1978 Redirected Perforant and Commissural Connections of Eutopic and Ectopic Neurons in the Hippocampus of Methylazoxymethanol-Acetate Treated Rats. *Acta Neuropathol.*, 44, 197-202.
- Singh, S. C. 1980 Deformed and Reduced Spine Numbers on Ectopic Neurons in the Hippocampus of Rat Exposed to Methylazoxymethanol-Acetate. *Acta Neuropathol.*, 49, 193-198.
- Sun, X. Z., Inouye, M., Fukui, S., Hisano, S., Sawada, K., Muramatsu, H. & Muramatsu, T. 1997 An Immunohistochemical Study of Radial Glial Cells in the Mouse Brain Prenatally Exposed to  $\gamma$ -irradiation. *J. Nueropath. Exp. Neurol.*, 56, 1339-1348.
- Spatz, M. & Laqueur, G. L. 1968 Transplacental Chemical Induction of Microencephaly in Two Strains of Rats. I. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 129, 705-710.
- 杉岡幸三 1982 行動奇形学における行動試験の時期に関する方法論的検討 先天異常, 22, 101-110.
- 杉岡幸三 1983 微細脳機能障害症候群 (MBD) の成因に関する行動学的・形態学的分析——MBD モデルにおける初期刺激づけおよび海馬損傷処置—— 先天異常, 23, 433-443.
- 杉岡幸三 1988 行動異常のメカニズムを探る 岩崎庸男・島井哲志 (編) 胎児は訴える——行動異常をもたらすもの—— 福村出版 pp. 187-223.
- 杉岡幸三 1991 MAM 胎生期投与によって得られた小頭症ラットにおける行動学的分析 (3) 成熟期での回避学習 第55回日本心理学会発表論文集, 21.
- 杉岡幸三・中村和成 1980 ダイコクネズミにおける電撃による初期刺激の行動学的および形態学的発達に及ぼす影響, 医学と生物学, 100, 105-109.

- Sugioka, K. & Yamadori, T. 1991 Spatial Memory Impairment under a Radial-arm Maze Task in Microencephalic Rat Induced by Prenatal Methylazoxymethanol Acetate (MAM) Treatment. *Neurosci. Res.*, Supplement, S159 (Abstract).
- Sugioka, K. & Yamadori, T. 1992 A Developmental Study of Reflex and Activity in Rat with Microencephaly Induced by Prenatal Methylazoxymethanol Acetate (MAM) Treatment. *Cong. Anom.*, 32, 165-173.
- 杉岡幸三・吉岡孝文・中村和成 1981 ラットにおける新生仔期電撃処置の行動学的, 形態学的発達に及ぼす効果 先天異常 21, 165-173.
- Virgili, M., Barnabel, O. & Conteseabile, A. 1989 Regional and Age-specific Neurochemical Alterations in Rats Rendered Microcephalic by Differentially Timed Gestational Methylazoxymethanol Treatment. *Eur. J. Neurosci.*, 1, 645-653.
- Zoli, M. E., Merlo P. M., Cimino, G., Lombardelli, G., Peruzzi, K., Fuxe, L. F., Agnati, L. F. & Cattabeni, F. 1990 Morphometrical and Microdensitometrical Studies on Peptide- and Tyrosinehydroxylase-like Immunoreactivities in the Forebrain of Rats Prenatally Exposed to Methylazoxymethanol Acetate. *Develop. Brain Res.*, 51, 45-61.