

総 説**シックハウス症候群スクリーニングを視野に入れた
マウス・ラット眼球運動研究の応用**

加藤 明¹⁾ 畑 中 朋 美¹⁾ 関 根 嘉 香²⁾
 岩 田 利 枝³⁾ 木 村 穰⁴⁾ 坂 部 貢⁵⁾

- 1) 東海大学創造科学技術研究機構医学部門
- 2) 東海大学理学部化学科
- 3) 東海大学工学部建築学科
- 4) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- 5) 東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学

**The study of eye movements in rodents as the potential
diagnostic criteria of sick house syndrome**

Akira Katoh¹⁾ Tomomi Hatanaka¹⁾ Yoshika Sekine²⁾
 Toshie Iwata³⁾ Minoru Kimura⁴⁾ Kou Sakabe⁵⁾

- 1) Institute of Innovative Science and Technology Medical Division, Tokai University
- 2) Department of Architecture, School of Engineering, Tokai University
- 3) Department of Chemistry, School of Science, Tokai University
- 4) Department of Molecular Life Science, School of Medicine, Tokai University
- 5) Department of Human Structure and Function, School of Medicine, Tokai University

要約

様々な神経症状を呈するシックハウス症候群の発症機構解明及び効果的な症状改善のためには、客観性・定量性の高い診断指標の確立が急務である。中枢制御回路が明らかでかつ定量性の高い眼球運動系のマウス・ラットでの研究をシックハウス症候群の診断指標として応用する可能性を視野に入れ、これまでに知られてきた先行研究の一部についてまとめる。(臨床環境21:73~81, 2012)

《キーワード》シックハウス症候群、前庭動眼反射、視運動性眼球反応、衝動性眼球運動、遺伝子変異マウス

Abstract

Patients of Sick House Syndrome reveal a variety of neurological symptoms, and it is necessary to ascertain the causative substances to estimate the stage of a symptom and to evaluate the efficacy of a therapeutic strategy.

受付:平成24年7月31日 採用:平成24年8月10日

別刷請求宛先:加藤 明

〒259-1292 平塚市北金目4-1-1 東海大学湘南キャンパス17号館 創造科学技術研究機構医学部門

Received: July 31, 2012 Accepted: August 10, 2012

Reprint Requests to Akira Katoh, Institute of Innovative Science and Technology Medical Division, Tokai University, Shonan Campus 17-625, 4-1-1 Kitakaname, Hiratsuka, Kanagawa 259-1292, Japan

Therefore, it is necessary to establish excellent diagnostic criteria for Sick House Syndrome, which should be highly objective and quantitative. We are trying to use eye movements in rodents as diagnostic criteria to contribute to the research of Sick House Syndrome, and in this article, recent studies on the eye movements in rodents and the mechanisms of action in some causative substances for Sick House Syndrome are summarized.

(Jpn. J. Clin. Ecol. 21 : 73~81, 2012)

《Key words》 Sick House Syndrome, vestibulo-ocular reflex, optokinetic response, saccade, mutant mice

I. はじめに

シックハウス症候群 (Sick House Syndrome) とは、建物内に居住することに由来する様々な体調不良を指し、室内の環境悪化に起因して起こる健康障害の総称である。揮発性有機化合物・農薬等の化学的要因、温度・湿度等の物理的要因、カビ・ダニ等の生物学的要因など様々な発症要因が指摘されている。原因及び発症機構が多岐に渡ることで、また発症の程度に個人差があることから、症状の改善には客観的な診断指標を確立することが不可欠である。シックハウス症候群患者は、眠気・頭痛・倦怠感などの神経症状を訴えることが多いが、これらの症状を指標化あるいは定量化することは難しい。シックハウス症候群に限らず、中枢神経系の障害では、特に発症初期には自覚症状に乏しく治療や症状改善に重要な早期発見が困難な場合が多々ある。また、小児患者など、客観的に症状を自己評価することが難しいケースもある。

眼球運動検査は、客観性・定量性に優れることから、神経系の異常所見を捉え、病勢の程度や治療の進行度合を高い精度で検出することができる有効なスクリーニング法の一つである。眼球運動の中でも、前庭動眼反射・視運動性眼球反応などの反射性眼球運動及び衝動性眼球運動は、動物実験により、その制御神経回路や制御に関与する遺伝子・分子の詳細な研究が進んでいる。

本稿では、眼球運動を指標としたシックハウス症候群のスクリーニング法開発を念頭に置き、マウス・ラットを用いた眼球運動研究及びシックハウス症候群原因化学物質の中枢神経系への作用機序の研究、そしてシックハウス症候群患者の眼球運動障害例を紹介する。

II. マウス・ラットを用いた眼球運動研究の進展

中心窩が発達していないげっ歯類では、主に前庭動眼反射 (vestibulo-ocular reflex: VOR) 及び視運動性眼球反応 (optokinetic response: OKR) といった反射性の眼球運動が観察される。VOR は、頭部の動きと反対方向に短潜時で眼球を動かす運動である。OKR は、眼球が視界全体の動きを追いかける運動で、明所においては、VOR と OKR が協調して働くことで、網膜に投影される像のズレを最小限に抑える。

VOR を制御する神経回路を図 1 に示す。頭部の動きによって生じる前庭入力、半規管から前庭神経を介して脳幹の前庭神経核に伝えられる。前庭神経核の神経細胞からの投射を受ける運動神経核の神経細胞が外眼筋に信号を伝え、目の動きが制御される。

OKR は、視運動性刺激が中脳にある副視索系及び視索核を介して前庭神経核に伝えられ、以降は前庭動眼反射と共通の出力経路を介して発現する (図 1)。

共に、主経路に対して小脳が抑制性側副路を形成しており、トレーニングによって運動の出力を可逆的に変化させる運動学習に関与することが知られている¹⁾。

近年では、マウス・ラットにおけるサッカード様の自発性眼球運動に関する報告もあり^{2,3)}、上述の反射性眼球運動と合わせ、多くの研究が行なわれている^{4~10)}。

マウス・ラットの眼球運動測定は、大きく 3 つの手法が用いられている。それぞれの長所及び短所を表 1 に示す。

これまでに VOR あるいは OKR に異常をきたす遺伝子変異マウスが報告されている。

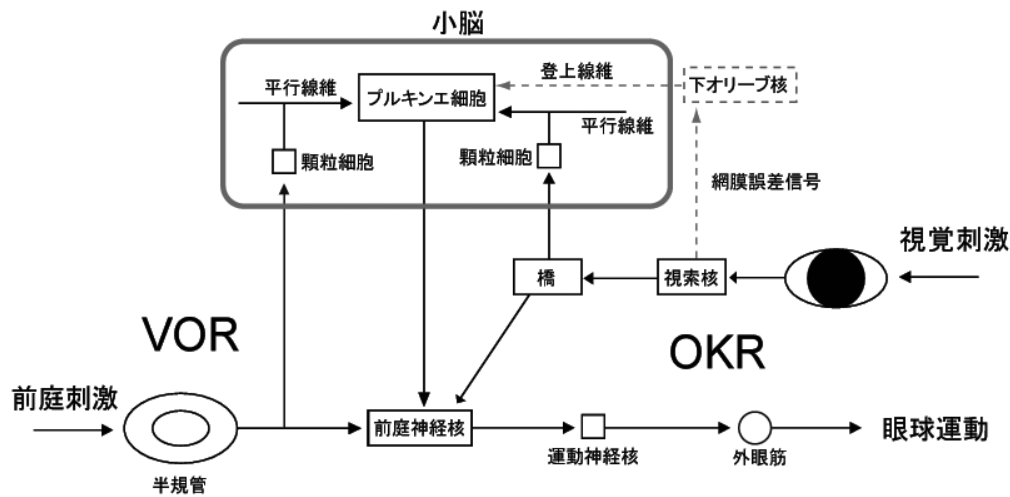


図1 前庭動眼反射 (VOR) 及び視運動性眼球反応 (OKR) の制御神経回路

VOR、OKR 共、視覚刺激により網膜誤差が生じた場合、下オリーブ核を介して小脳に網膜誤差信号が伝わり、運動学習により眼球運動が変化する。

表1 マウス・ラット眼球運動計測法とその特徴

計測法	原理	長所	短所
眼電位図法	角膜部が網膜部に比べ正の電位を有することを利用し、目の周りに置いた皿電極が検出した信号を生体アンプで増幅して測定する	<ul style="list-style-type: none"> ・低侵襲性 ・閉眼・部屋の明暗の影響小 ・計測装置が安価 	<ul style="list-style-type: none"> ・電気ノイズの影響大 ・補正が困難 ・動物には不向き
赤外画像処理法	赤外光に対する瞳孔と虹彩の反射率の差を利用して瞳孔中心を検出し、ビデオカメラを用いてその動きを追う	<ul style="list-style-type: none"> ・低侵襲性 ・計測装置が比較的安価 	<ul style="list-style-type: none"> ・閉眼・瞬きの影響大 ・暗所では縮瞳剤投与が必要 ・補正に工夫が必要
サーチコイル法	微小コイルを強膜と結膜の間に埋め込み、磁場の中でコイルが回転する際に生じる誘導電流の値から眼球の動きを計算する	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリングレートが高く高精度 ・補正がシンプル ・閉眼・部屋の明暗の影響小 	<ul style="list-style-type: none"> ・高侵襲性 ・コイル埋込に熟練が必要 ・コイル自体が眼球運動に影響する可能盛大 ・計測装置が大がかり

小脳プルキンエ細胞にほぼ限局して発現するグルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブタイプの遺伝子ノックアウトマウス (GluR $\delta 2$ KO) は、運動失調を示す¹¹⁾。GluR $\delta 2$ KO は、野生型マウスと比較して振幅が異常に大きい VOR を示すが、3-アセチルピリジンの腹腔内投与による下オリーブ核神経細胞

変性により、この異常が抑制された¹²⁾。このことから、下オリーブ核ニューロン軸索である登上線維とプルキンエ細胞間シナプスの形成異常が眼球運動の異常として顕在化することが示唆されている。また、GluR $\delta 2$ KO は明所において、10-12Hz 前後の異常な眼球振動を示した (図2)¹³⁾。小脳

片葉部除去によりこの眼球振動が抑えられたことから、GluR δ 2分子欠失に伴う小脳皮質からの出力異常が GluR δ 2KO の運動障害の一要因であると思われる。

CACNA1A 遺伝子は、P/Q 型高閾値活性化型電

位依存性カルシウムチャンネルを構成する分子 (voltage-gated calcium channel α subunit Cav2.1) をコードする主要遺伝子であり、ヒト脊髄小脳変性症 6 型 (Spinocerebellar Ataxia type 6: SCA6) の原因遺伝子であることが同定されている¹⁴⁾。SCA6

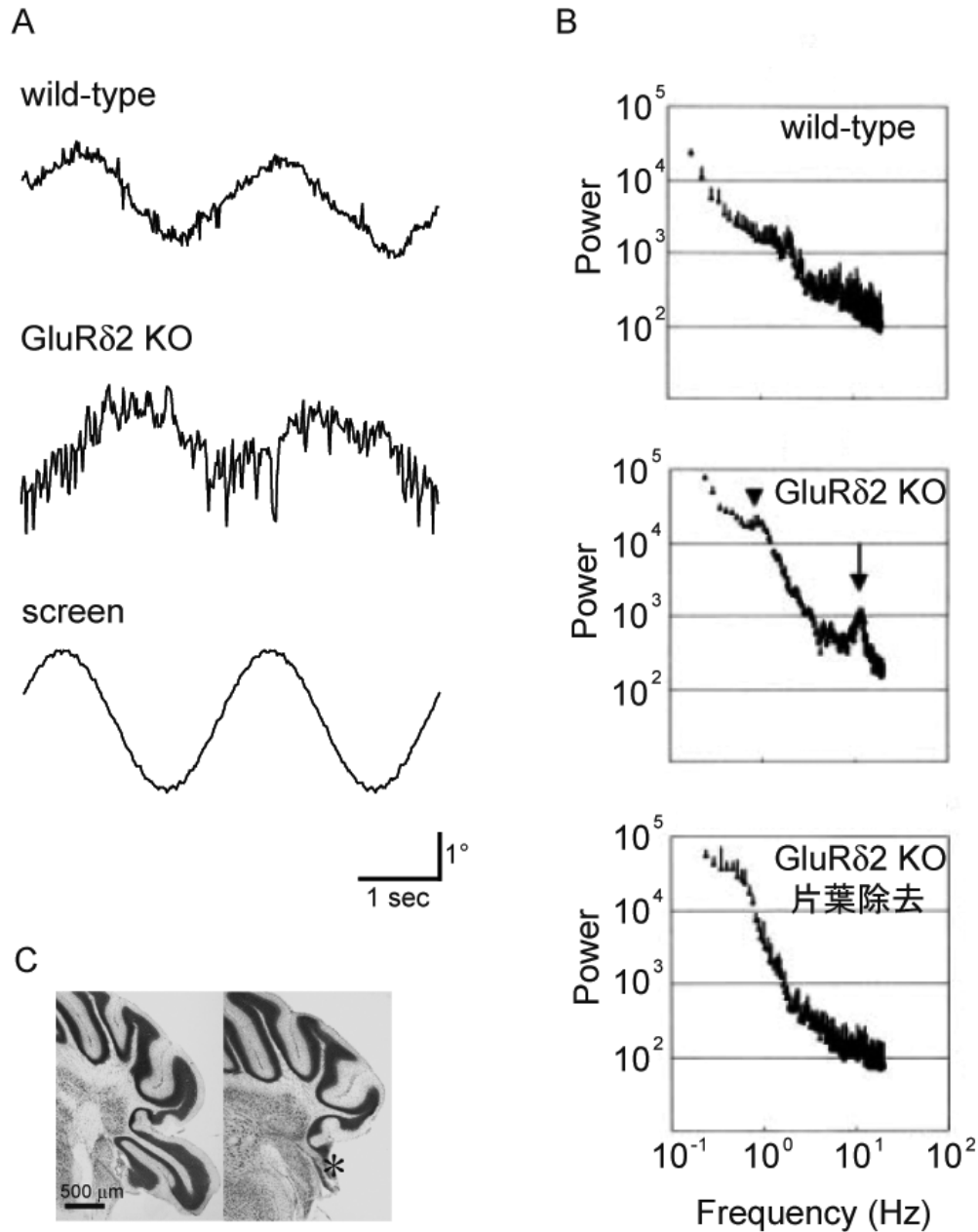


図2 GluR δ 2 KO の眼球振動と片葉除去の影響

A. 0.4 Hz, $\pm 1.8^\circ$ の正弦波状の視覚刺激を与えた際の野生型マウス及び GluR δ 2 KO の OKR の例。B. 明所、頭部静止時の野生型マウス、GluR δ 2 KO 及び小脳片葉部を除去した GluR δ 2 KO の眼球位置の周波数強度分布 (パワースペクトル)。C. ニッスル染色した GluR δ 2 KO の小脳断面図。右は小脳片葉部 (*) を除去したもの。(文献12、13より改変)

患者は下向きの眼振及び VOR 異常を示すことが知られているが¹⁵⁾、Stahl らは、CACNA1A の自然突然変異マウスである *rocker* が、年齢に伴い増大する眼球位置の上方偏位を示すこと、及び前庭刺激時の眼振を生じることを報告した¹⁶⁾。

筆者らは CACNA1A の別系統の自然突然変異マウス *leaner* 及び、CACNA1A 遺伝子ノックアウトマウスの解析を行ない、両系統共、ホモ接合型変異体は VOR、OKR をほとんど示さないという重篤な運動障害を持つことを明らかにした¹⁷⁾。興味深いことに、これら 2 系統の CACNA1A 変異マウスのヘテロ接合体は、明白な運動障害を示さない。しかし、眼球運動を詳細に解析してみると、VOR 運動学習に障害があることがわかった。

その他にも、眼球運動を指標の一つとした一連の疾患モデルマウスの解析が進んでいる。

Ⅲ. シックハウス症候群の原因物質と中枢作用

シックハウス症候群患者の多くは、眼、鼻、咽頭等の粘膜や皮膚の症状と共に、頭痛、倦怠感、めまい、吐き気などの神経症状を訴える¹⁸⁾。また、眼球運動や脳血流量の異常が認められる症例も報告されている^{19, 20)}。これらは何らかのシックハウス症候群原因物質が脳内に到達し、中枢神経系に作用している可能性を示唆している。

シックハウス症候群の原因となり得る化合物は多岐にわたるが、その中でも建材や内装材に由来する化学物質の曝露は最も可能性の高い発症原因と想定され、厚生労働省は2002年までに13の物質と総揮発性有機化合物 (TVOC) の室内濃度指針値を設定している。このうち、マウス・ラットを用いた研究により、中枢神経系への作用機序がある程度判明しているトルエンとホルムアルデヒドについて、簡単にまとめてみる。

1. トルエン

トルエンなどの有機溶剤は一般に揮発性で、その高い気体分圧のため呼吸を介して肺胞から血液中に容易に吸収される^{21, 22)}。また、脂溶性が高いため、外因性物質の脂質バリアーである皮膚や消化管からも容易に吸収される。さらに、細胞膜脂

質の流動性を高めることにより、本来細胞膜透過性の低い水溶性化合物や他の共存化合物の吸収を促進する作用もある。

この高い脂溶性は吸収後の全身分布にも反映され、有機溶剤の脂肪、脳、肝臓、腎臓、肺への分布量は著しく大きい²¹⁾。血流と脳及び脳脊髄液の間には、密に接着した内皮細胞を持つ毛細血管とそれを取り囲むグリア細胞からなる血液脳関門と呼ばれる透過障壁が存在するが、有機溶剤はその高脂溶性のため速やかに中枢神経系に移行し、脳内の神経細胞に直接作用する。吸入によりトルエンが脳実質に移行することが実験により示されている。30分間トルエン鼻部曝露したマウスでは、9 ppm という基準以下の濃度でも海馬における SPME (Solid Phase Microextraction; マイクロ固相抽出) 値が有意に上昇する。これは曝露終了後60分で元のレベルに戻り、蓄積することはない²³⁾。

シンナー中毒患者などトルエンを含む多量の揮発性有機溶剤を恒常的に摂取した場合には、脳萎縮や小脳機能障害を引き起こすことがわかっているが、シックハウス症候群のように、大気中に低濃度のトルエンが含まれる環境で一定期間過ごした場合には、興奮性シナプス及び抑制性シナプスにおける情報伝達に攪乱が生じることが知られており、以下に紹介する。

大脳辺縁系の中で、海馬はトルエンの標的部位の一つである。トルエンを繰り返し腹腔内投与された幼若マウスでは、海馬の N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介した興奮性シナプス後電流が増加した²⁴⁾。一方で、アフリカツメガエルの卵母細胞に発現させた NMDA 受容体の活性がトルエンにより抑制されることも報告されている²⁵⁾。この抑制効果はサブユニットの組み合わせによって異なり、NR1サブユニットと NR2B サブユニットで構成される NMDA 受容体 (NR1/NR2B) は他の NR1/NR2A あるいは NR1/NR2C よりも強く抑制された。また、日本産業衛生学会での職業曝露の規制勧告値である 50ppm トルエン存在下で毎日 6 時間過ごした成体マウスでは、12週間後、海馬において NR2B サブユニットの

mRNA 量が対照群と比較して有意に上昇していたのに対し、NR2A サブユニットは対照群と差が見られなかった²⁶⁾。これらの結果は、トルエン曝露により NMDA 受容体を介した興奮性シナプス伝達が急性に阻害される一方で、長期的にはそれを補償しようとする恒常性維持機構が働く可能性を示唆している。

抑制性シナプスでは、トルエンにより、海馬スライスの GABA (γ -aminobutyric acid) A 受容体を介した抑制性電流が増加する^{27, 28)}。これは前シナプスからの神経伝達物質放出が増加すること起因する。幼若期にトルエンを投与されたラットでは、海馬・小脳など脳の多くの部位で GABA 受容体サブユニットの発現が増大し²⁹⁾、また、高濃度 (8,000ppm) のトルエン吸入を繰り返したラットでは、GABA 受容体 $\alpha 1$ サブユニットの発現が内側前頭前野で増加した³⁰⁾。更に、トルエン 3,000ppm 存在下で 40 分間過ごしたラットでは、前頭前野の細胞外ドーパミン濃度が上昇し³¹⁾、また低濃度トルエン (40ppm) 長期吸入により大脳基底核のドーパミン代謝が落ちた³²⁾。

これらの結果をまとめると、トルエンは短期的に興奮性シナプス伝達を抑制し抑制性シナプス伝達を亢進することで、神経細胞内の恒常性維持機構を攪乱し、シナプス伝達に重要な役割を持つ遺伝子発現パターンを変化させることで、慢性的な異常を引き起こすと考えられる。

2. ホルムアルデヒド

低分子量有機化合物の一つであるホルムアルデヒドは、生体内の酸素、窒素、硫黄等の原子と反応しやすい求核物質であり、発癌性をはじめ、粘膜や皮膚への刺激や炎症、呼吸器系の障害を引き起こすことが知られている。低濃度ホルムアルデヒドに長期曝露された患者が神経症状を示すことから、神経毒性に関する研究も進んでいる。

3mg/m³のホルムアルデヒド存在下で毎日 6 時間曝露されたマウスは、一週間後モリス水迷路学習の成績が対照群と比較して有意に悪化していた³³⁾。モリス水迷路学習は海馬依存性であり、低濃度ホルムアルデヒドに長期曝露されたマウスの海馬では、NR2A、ドーパミン受容体 D1 及び D2、

CREB-1 (cAMP responsive element binding protein 1) などの記憶・学習に重要な役割を持つ分子の発現が有意に変化していた³³⁾。

また、低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が、アレルギーモデルマウスにおいて扁桃体及び視床下部の神経細胞の遺伝子発現を誘導し、その結果、神経-内分泌系を攪乱することが報告されている³⁴⁾。

ホルムアルデヒドは水溶性に富むため、これらの研究で観察された神経毒性は、血液脳関門を通過し中枢神経系に直接作用するトルエンと異なり、嗅覚刺激を介した二次的、三次的な作用と考えられている。すなわち、ホルムアルデヒド刺激が嗅覚入力として大脳辺縁系の神経細胞の遺伝子発現を誘導する、あるいは、その影響を受けた海馬からの情報伝達が修飾され、下流の扁桃体・視床下部を含む神経回路の攪乱を引き起こす。

IV. シックハウス症候群患者と眼球運動

追従性眼球運動など滑らかな眼球運動中に衝動性眼球運動が混入する眼球運動異常は、厚生労働科学研究班により策定されたシックハウス症候群の暫定診断基準の一つである。しかし、詳細な症例報告は数少ない。

Nakazawa らは、室内のホルムアルデヒドあるいは他の揮発性有機溶剤が原因と思われるシックハウス症候群患者のケーススタディを行ない、動く指標を注視させる追従性眼球運動に衝動性眼球運動が混入することを報告した¹⁹⁾。

坂部らは、相澤らのグループにより提唱された「シックハウス症候群の臨床分類」に即して患者を分類し、追従性眼球運動を計測したところ、健常者群と比較して患者群では衝動性眼球運動混入率が有意に高いことを示した (図 3)³⁵⁾。

眼球運動におけるシックハウス症候群患者群と健常者群との比較については、今後幅広い年齢層での計測を行ない、症例数を重ねる必要があると考えられる。

V. おわりに

共に視覚刺激により誘発される滑らかな眼球運

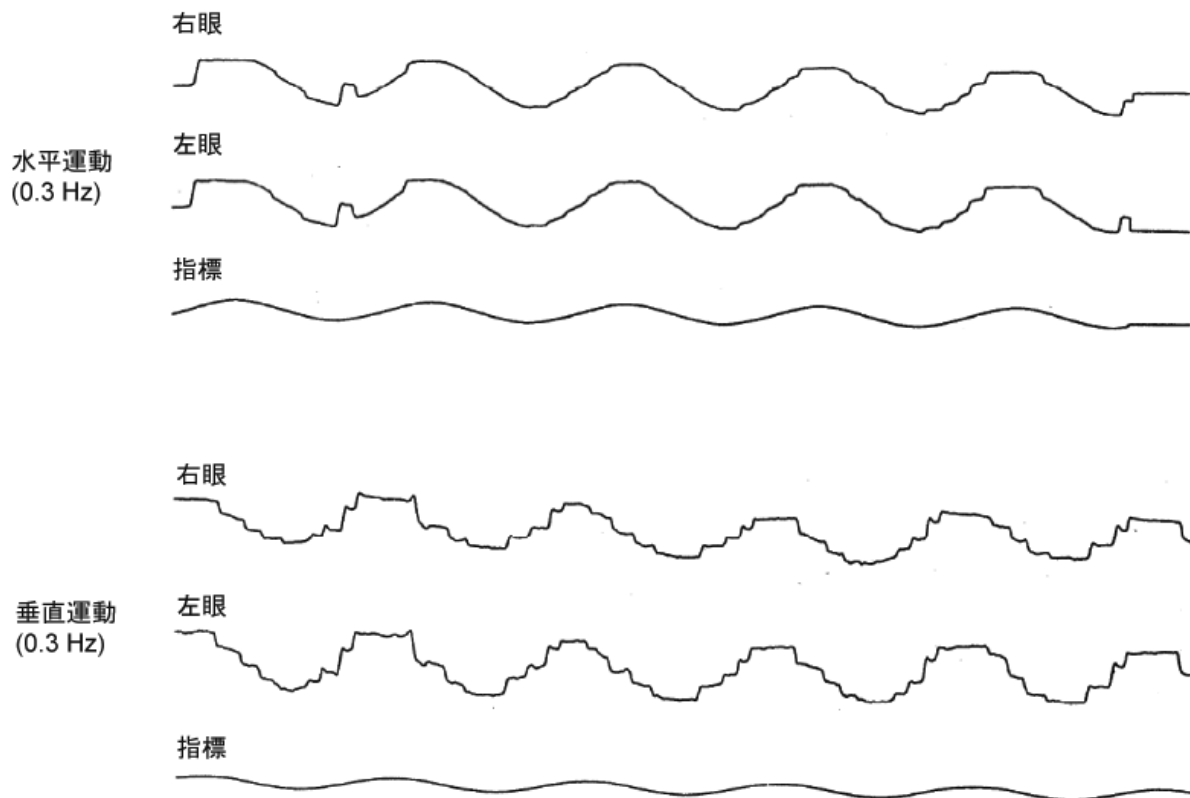


図3 シックハウス症候群患者に認められる追従性眼球運動異常 (文献35より改変)

動である追従性眼球運動と視運動性眼球反応は、小脳あるいは橋といった共通経路があると考えられる。また、シックハウス症候群患者で頻度の高い混入が見られた衝動性眼球運動の発現機構については、ヒトとマウス・ラットで共通な部分が多いことが予想される。シックハウス症候群の発生要因及び発症機構は非常に複雑であると考えられるが、一見非特異的と思われる上述の化学物質の影響が状況に応じて脳内の部位特異的に生じる可能性もあり、定量性の高い眼球運動検査とラット・マウス実験の組み合わせにより、シックハウス症候群要因と疾患症状との定量的な相関及び効果的な改善に向けてより詳細な検討が可能になることが期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究及び現在取り組んでいる関連研究の一部は、平成23年度東海大学連合後援会の研究助成を

受けて行われたものである。ここに謝意を表する。

文献

- 1) Ito M.: Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex-around the flocculus hypothesis. *Annu Rev Neurosci.* 5: 275-296, 1982
- 2) Hikosaka O, Sakamoto M.: Dynamic characteristics of saccadic eye movements in the albino rat. *Neurosci Res.* 4: 304-308, 1987
- 3) Sakatani T, Isa T.: PC-based high-speed video-oculography for measuring rapid eye movements in mice. *Neurosci Res.* 49: 123-131, 2004
- 4) Boyden ES, Raymond JL.: Active reversal of motor memories reveals rules governing memory encoding. *Neuron.* 39: 1031-1042, 2003
- 5) Iwashita M, Kanai R, Funabiki K, Matsuda K, Hirano T.: Dynamic properties, interactions and adaptive modifications of vestibulo-ocular reflex and optokinetic response in mice. *Neurosci Res.* 39: 299-311, 2001
- 6) Katoh A, Kitazawa H, Itohara S, Nagao S.: Dynamic characteristics and adaptability of mouse vestibulo-ocu-

- lar and optokinetic response eye movements and the role of the flocculo-olivary system revealed by chemical lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95: 7705-7710, 1998
- 7) Killian JE, Baker JF: Horizontal vestibuloocular reflex (VOR) head velocity estimation in Purkinje cell degeneration (pcd/pcd) mutant mice. *J Neurophysiol.* 87: 1159-1164, 2002
 - 8) Koekkoek SK, v Alphen AM, vd Burg J, Grosveld F, Galjart N, De Zeeuw CI: Gain adaptation and phase dynamics of compensatory eye movements in mice. *Genes Funct.* 1: 175-190, 1997
 - 9) Quinn KJ, Rude SA, Brettler SC, Baker JF: Chronic recording of the vestibulo-ocular reflex in the restrained rat using a permanently implanted scleral search coil. *J Neurosci Methods.* 80: 201-208, 1998
 - 10) Tempia F, Dieringer N, Strata P: Adaptation and habituation of the vestibulo-ocular reflex in intact and inferior olive-lesioned rats. *Exp Brain Res.* 86: 568-578, 1991
 - 11) Kashiwabuchi N, Ikeda K, Araki K, Hirano T, Shibuki K, Takayama C, Inoue Y, Kutsuwada T, Yagi T, Kang Y, et al.: Impairment of motor coordination, Purkinje cell synapse formation, and cerebellar long-term depression in GluR delta 2 mutant mice. *Cell.* 81: 245-252, 1995
 - 12) Katoh A, Yoshida T, Himeshima Y, Mishina M, Hirano T: Defective control and adaptation of reflex eye movements in mutant mice deficient in either the glutamate receptor delta2 subunit or Purkinje cells. *Eur J Neurosci.* 21: 1315-1326, 2005
 - 13) Yoshida T, Katoh A, Ohtsuki G, Mishina M, Hirano T: Oscillating Purkinje neuron activity causing involuntary eye movement in a mutant mouse deficient in the glutamate receptor delta2 subunit. *J Neurosci.* 24: 2440-2448, 2004
 - 14) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC.: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet.* 15: 62-69, 1997
 - 15) Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH.: Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol.* 42: 933-950, 1997
 - 16) Stahl JS.: Eye movements of the murine P/Q calcium channel mutant rocker, and the impact of aging. *J Neurophysiol.* 91: 2066-2078, 2004
 - 17) Katoh A, Jindal JA, Raymond JL.: Motor deficits in homozygous and heterozygous p/q-type calcium channel mutants. *J Neurophysiol.* 97: 1280-1287, 2007
 - 18) Hodgson M.: Indoor environmental exposures and symptoms. *Environ Health Perspect.* 110 Suppl 4: 663-667, 2002
 - 19) Nakazawa H, Ikeda H, Yamashita T, Hara I, Kumai Y, Endo G, Endo Y: A case of sick building syndrome in a Japanese office worker. *Ind Health.* 43: 341-345, 2005
 - 20) Orrriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J.: Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci.* 287: 72-78, 2009
 - 21) Rosenbaum S.: Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics. : John Wiley & Sons; 2011.
 - 22) Snyder R AL.: Toxic effects of solvent and vapors. Klaasen CD (ed.): Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons (5th ed.): McGraw-Hill; 1995. p. pp737-771.
 - 23) Nakajima D, Tin Tin Win S, Kakeyama M, Fujimaki H, Goto S.: Determination of toluene in brain of freely moving mice using solid-phase microextraction technique. *Neurotoxicology.* 27: 615-618, 2006
 - 24) Chen HH, Lin YR, Chan MH.: Toluene exposure during brain growth spurt and adolescence produces differential effects on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated currents in rat hippocampus. *Toxicol Lett.* 205: 336-340, 2011
 - 25) Cruz SL, Mirshahi T, Thomas B, Balster RL, Woodward JJ.: Effects of the abused solvent toluene on recombinant N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 286: 334-340, 1998
 - 26) Ahmed S, Tin Tin Win S, Yamamoto S, Tsukahara S, Kunugita N, Arashidani K, Fujimaki H.: Increased hippocampal mRNA expression of neuronal synaptic plasticity related genes in mice chronically exposed to toluene at a low-level human occupational-exposure. *Neurotoxicology.* 28: 168-174, 2007
 - 27) Beckstead MJ, Weiner JL, Eger EI, 2nd, Gong DH, Michic SJ.: Glycine and gamma-aminobutyric acid (A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol.* 57: 1199-1205, 2000
 - 28) MacIver MB.: Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. *Neuropsychopharmacology.* 34: 2296-2304, 2009
 - 29) Liu CL, Lin YR, Chan MH, Chen HH.: Effects of toluene exposure during brain growth spurt on GABA (A) receptor-mediated functions in juvenile rats. *Toxicol Sci.* 95: 443-451, 2007

- 30) Williams JM, Stafford D, Steketee JD.: Effects of repeated inhalation of toluene on ionotropic GABA A and glutamate receptor subunit levels in rat brain. *Neurochem Int.* 46: 1-10, 2005
- 31) Gerasimov MR, Schiffer WK, Marsteller D, Ferrieri R, Alexoff D, Dewey SL.: Toluene inhalation produces regionally specific changes in extracellular dopamine. *Drug Alcohol Depend.* 65: 243-251, 2002
- 32) Berenguer P, Soulage C, Perrin D, Pequignot JM, Abiraini JH.: Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 74: 997-1003, 2003
- 33) Lu Z, Li CM, Qiao Y, Yan Y, Yang X.: Effect of inhaled formaldehyde on learning and memory of mice. *Indoor Air.* 18: 77-83, 2008
- 34) Sari DK, Kuwahara S, Tsukamoto Y, Hori H, Kunugita N, Arashidani K, Fujimaki H, Sasaki F: Effect of prolonged exposure to low concentrations of formaldehyde on the corticotropin releasing hormone neurons in the hypothalamus and adrenocorticotrophic hormone cells in the pituitary gland in female mice. *Brain Res.* 1013: 107-116, 2004
- 35) 坂部貢：シックハウス症候群の病型分類と眼球運動検査の有用性に関する研究。平成18年度厚生労働科学研究費補助金（地域健康危機管理研究事業）分担研究報告書