

総 説

メチル水銀毒性発現機構に関する最近の研究動向

黄 基旭

Recent Research on the Underlying Mechanisms of Methylmercury Toxicity

Gi-Wook HWANG

Laboratory of Environmental and Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

Mercury is a heavy metal that is widely present in nature. Methylmercury, which is formed from inorganic mercury in the environment, biomagnifies in fishes via the food chain. It is known to cause severe central nervous system (CNS) damage in humans who consume large amounts of such fishes. Recent reports of impaired motor and mental development in children born to women who consumed fish containing high methylmercury levels during pregnancy have raised serious concerns worldwide. However, the mechanisms underlying methylmercury-induced CNS damage remain largely unknown. In this review, we introduce the toxicokinetics of mercury compounds and known mechanisms of methylmercury toxicity. Furthermore, we discuss the methylmercury-induced CNS damage as a result of brain inflammation, which has been actively studied in recent years, including our findings.

Key words — methylmercury, toxicity, mechanism, brain, inflammation

1. はじめに

水銀は、古代から人類に使用されてきた最も古い化学元素の一つである。元素の状態により金属水銀、無機水銀および有機水銀に分類され、その中でも短鎖アルキル水銀であるメチル水銀やジメチル水銀は、毒性の観点から最も重要である。水銀化合物は、工業、金採掘、歯科治療などの様々な分野で広く使われ、これらの用途の多くは他の金属と結合しやすい水銀の性質に基づいている。過去数十年にわたって水銀化合物の使用が大幅に増加した結果、それによる環境汚染や健康被害をもたらしてきた。脳神経障害を主症状とする水俣病は、メチル水銀による環境汚染が原因となって引き起こされた公害病として世界的によく知られている。¹⁾ 現在も、水銀による環境汚染が地球規模で進行しつつあり、水銀汚染が顕著なブラジルのアマゾン川流域などでは実際に水俣病様症状を示すメチル水銀中毒患者の存在が確認されている。^{2,4)} また、環境中で無機水銀から生じるメチル水銀は食物連鎖によって魚肉中に濃縮されるが、「妊娠中に魚類を介してメチル水銀を比較的多く摂取した

女性から生まれた子供に運動や精神の発達障害が認められる」との疫学調査結果が発表され、^{5,8)} 現在最も重要視されているのは妊娠時の胎児の神経発達に対するメチル水銀曝露の影響である。このように、メチル水銀による健康影響が世界的に懸念されている^{9,10)}にもかかわらず、メチル水銀毒性発現機構は水俣病の発症から60年以上が経過した現在も不明な点が多く残されている。

本項では、水銀化合物の体内動態および既知のメチル水銀毒性発現機構を紹介するとともに、最近活発に研究されている脳内炎症を介したメチル水銀による脳神経障害について我々の研究成果も交えて概説する。

2. 水銀化合物の体内動態

環境中に存在する水銀化合物は、主に経口や経気道を通じて体内に摂取される。特に経口を通じて摂取された水銀化合物はその化学形態によって消化管での吸収率が大きく異なる。無機水銀は消化管での吸収率が非常に低いが、¹¹⁾これに比べて脂溶性が高いメチル水銀はほとんどが消化管で吸収される。^{12,13)}一方で、金属水銀は経口を通じて摂取しても消化管ではほとんど吸収されないが、¹⁴⁾経気道を通じて摂取した場合は肺で80%程度が吸

収される。¹⁵⁾ 体内に取り込まれた無機水銀は腎臓に最も多く、次に肝臓や脾臓などに蓄積される。¹⁶⁾ メチル水銀も腎臓や肝臓に多く蓄積されるが、その一部が血液脳関門や胎盤関門を通り抜け、脳や胎児まで移行して蓄積される。一方で、メチル水銀は尿と糞の両方に排泄される。メチル水銀の一部は腸内細菌により無機化されるが、本作用は糞便中への排泄を促進させることになる。¹⁷⁾ また、メチル水銀は毛髪にも蓄積されることから、毛髪も排泄経路の一つである。^{18,19)} 特に毛髪および血液は臓器のメチル水銀濃度と相関することから、メチル水銀曝露に対する良い指標となる。²⁰⁾ ただし、メチル水銀を正確に測定することは容易ではなく、また毛髪に含まれる水銀はほとんどがメチル水銀であることから、毛髪の総水銀濃度がメチル水銀曝露の指標として有用である。

3. メチル水銀毒性発現機構

神経細胞においてメチル水銀は、ネクローシスまたはアポトーシスによる細胞死を誘導する。これまでにメチル水銀による神経細胞死誘導機構は比較的によく研究されているものの不明な点が多く残されている。

メチル水銀は微小管重合や蛋白質合成を抑制することが古くから知られている。²¹⁻²⁷⁾ メチル水銀で処理した培養細胞では微小管の脱重合が観察され、それに伴う細胞増殖の抑制が認められる。^{24,26,28)} 微小管重合の調節は神経細胞の有糸分裂において重要なステップであり、メチル水銀を投与したマウスでは神経細胞の分裂抑制が認められる。²⁹⁾ メチル水銀中毒患者の脳においても、微小管の脱重合を示唆する病理的な所見が報告されている。また、微小管の安定化に関わる Tau 蛋白質がメチル水銀によって過剰にリン酸化されることで神経細胞死を誘導する可能性を示唆する報告もある。^{30,31)} 脳や末梢神経系において、メチル水銀による蛋白質合成の低下が神経障害症状の前に現れ、本作用には蛋白質合成に関わる aminoacyl-tRNA synthetase の阻害が関与する。³²⁾ 一方で、メチル水銀 (10 mg/kg) を投与したラットの脳において蛋白質合成が増加するとの報告もある。³³⁾ これらのことは、メチル水銀が蛋白質の合成比を破壊させることで自身の毒性を発揮している可能性を示唆している。

メチル水銀は活性酸素種 (ROS) および過酸化脂質を増加させることがよく知られている。³⁴⁻³⁹⁾ 一

方で、SOD (superoxide dismutase) や catalase, GPx (glutathione peroxidase) などに代表される抗酸化酵素は、細胞内で過剰に産生された ROS を除去することで細胞生存に寄与する重要な因子である。脳は他の臓器に比べて酸化的代謝率が非常に高く、また脂質のような酸化基質を多く含んでいることから酸化的障害の影響を受けやすい臓器であり、⁴⁰⁾ また SOD や GPx の活性が他の臓器より低いことも知られている。³⁷⁾ メチル水銀を投与したマウスの脳ではマンガン (Mn) を活性中心を持つ Mn-SOD 活性の顕著な低下が認められ、^{41,42)} また本因子の高発現はヒト培養細胞にメチル水銀耐性を与えることが報告された。⁴³⁾ Mn-SOD はミトコンドリアに局在する抗酸化酵素であるが、ミトコンドリアがメチル水銀毒性の標的となる細胞小器官であるとの説がある。ミトコンドリアは ROS 産生に関わる主要な小器官でもあり、メチル水銀を投与したラットの脳から単離した神経細胞ではミトコンドリアを介した呼吸率の低下が認められる。³⁷⁾ また、メチル水銀がミトコンドリアでのエネルギー代謝に関わる cytochrome oxidase および succinate dehydrogenase などの活性を抑制することによって細胞のミトコンドリアを介した呼吸率を低下させているとの報告もある。⁴⁴⁾ 一方で、マウス脳内の GPx 活性もメチル水銀によって低下することが認められ、⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 培養細胞においても同様の結果が報告されている。⁴⁸⁻⁵⁰⁾ また、GPx の一種である GPx1 を高発現させた神経細胞がメチル水銀耐性を示したことから、GPx1 もメチル水銀による神経細胞死に関与する主要な因子であることが示唆された。⁴⁸⁾ 抗酸化剤の処理によりメチル水銀によって惹起されるラット小脳顆粒細胞の細胞死が抑制されたことから、メチル水銀による神経細胞死に酸化ストレスが関与する可能性は非常に高い。

カルシウムイオンは脳神経系のシグナル伝達において重要な役割を果たす。⁵¹⁾ 正常な状況下では、細胞質のカルシウム濃度が細胞外や小胞体に比べて極めて低い状態で維持されている。しかし、内外要因により細胞質のカルシウム濃度が増加すると、phospholipase などの分解酵素の活性が上昇し、細胞死が誘導される。メチル水銀は小脳顆粒細胞を含む様々な細胞のカルシウム濃度を増加させ、⁵²⁾ 本作用が脳神経伝達の異常を引き起こす可能性が示唆されている。細胞質のカルシウム濃度は、ミトコンドリアや小胞体などの細胞小器官によって

厳密に調節されている。メチル水銀は inositol trisphosphate receptor を介した小胞体からのカルシウムの遊離と、細胞外からのカルシウムの流入を促進させることで細胞質のカルシウム濃度の増加に関与する。⁵³⁾ また、カルシウム輸送体の阻害剤がメチル水銀投与ラットの脳神経障害を抑制するとの報告もある。⁵⁴⁾ これらのことから、メチル水銀は細胞内のカルシウム濃度の恒常性維持を攪乱させることで脳神経障害を引き起こす可能性も考えられる。

メチル水銀はグルタミン酸の恒常性維持にも影響を与える。^{39,46,55,56)} グルタミン酸は興奮性の神経伝達物質の一種であり、過剰に産生されると神経細胞死を誘導する。初代培養アストロサイトでは、興奮性アミノ酸輸送体がメチル水銀によって阻害されることでグルタミン酸の取り込みが減少する。⁵⁷⁾ 本作用はシナプス周辺でのグルタミン酸濃度の増加を招き、神経細胞死の誘導に関与する可能性が示唆されている。メチル水銀はグルタミン酸以外にもドーパミンやアセチルコリンの細胞外濃度も増加させるとの報告がある。^{58,59)} これらのことは、メチル水銀が神経伝達物質によるシナプスの情報伝達を過剰に活性化させることで神経細胞にダメージを与えている可能性を示唆している。^{60,61)}

4. 脳内炎症を介したメチル水銀による脳神経障害

メチル水銀は腎臓と肝臓に多く蓄積される (Fig. 1) にもかかわらず、その毒性は脳に強く現れる。

上述の分子機構は、主に哺乳動物由来の培養細胞株や初代培養細胞から得られた知見であり、複数の細胞種からなる脳へのメチル水銀の選択的な毒性を説明するには不十分である。特に、脳は神経細胞とグリア細胞間で複雑な神経ネットワークを形成していることから、本ネットワークが保持されている実験条件下でメチル水銀毒性関連研究を行うことは極めて重要である。脳神経ネットワークの保持などにおいて重要な役割を果たすグリア細胞は、主にオリゴデンドロサイト、ミクログリアおよびアストロサイトに分類される。正常な状況下では、ミクログリアやアストロサイトは神経細胞に対して保護作用を示すが、様々な内外要因によって過剰に活性化されることで神経傷害作用を示すこともある。ミクログリアとアストロサイトが活性化されると、炎症メディエーターであるプロスタグランジンや一酸化窒素、ケモカインなどに加え、TNF- α (tumor necrosis factor- α) や IL-1 β (interleukin-1 β), IL-6 (interleukin-6) などの炎症性サイトカインを産生する。このような炎症応答は、虚血再灌流傷害やアルツハイマー病、パーキンソン病などの様々な神経変性疾患に関与することが知られている。^{62,63)} これまで多くの研究グループが、毒性を示さない濃度のメチル水銀でグリア細胞を処理すると IL-6 が発現誘導され、細胞外に放出されることを報告してきた。⁶⁴⁻⁶⁷⁾ IL-6 は造血や炎症反応などに関わるサイトカインの一種で、一般的には神経炎症を伴う神経細胞傷害に関

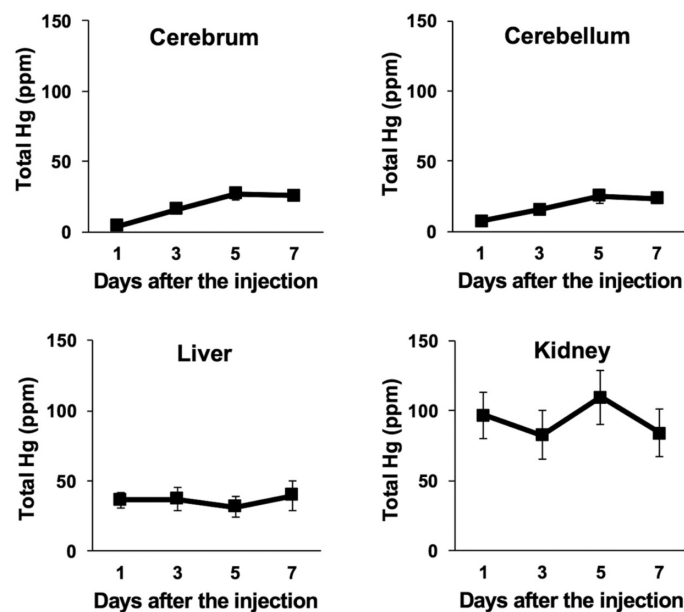


Fig. 1. Mercury accumulation in various organs of methylmercury-treated mice (25 mg/kg, single administration).⁷¹⁾ Each organ was dissected 1, 3, 5 or 7 days after the injection. Data represent the mean \pm S.D..

与する。しかし、メチル水銀によって発現誘導された IL-6 は、神経細胞で惹起するメチル水銀毒性に対して保護作用を示す。^{68,69)} さらに近年、メチル水銀はミクログリアからの ATP (adenosine triphosphate) 放出を促進させ、ここで放出された ATP がアストロサイトの細胞膜上に存在する P2Y1 receptor に結合することで IL-6 の発現を誘導する可能性が報告された。^{69,70)} 一方で、我々は 10% 程度の体重減少を伴う濃度のメチル水銀を投与したマウスの脳において、18 種類の TNF 分子種および 36 種類の IL 分子種の発現変動を経時的に調べた。その結果、TNF 分子種では TNF- α と CD30L (TNFSF8) が、また IL 分子種では IL-1 β と IL-19 がメチル水銀によって発現誘導されることを見いだした。^{71,72)} 興味深いことに、TNF- α と IL-1 β は、メチル水銀が多く蓄積される肝臓や腎臓ではほとんど発現誘導されず、脳選択的に発現誘導されることで神経細胞死の誘導に関与する可能性が示唆された (Fig. 2)。ごく最近我々は、ミクログリアがメチル水銀による TNF- α の発現誘導に関わる責任細胞であることを突き止めた (投稿中)。メチル水銀はミトコンドリアからの ROS 産生を促進させることで ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) を活性化し、続いて下流の MAPK (mitogen-activated protein kinase) である p38 の活性化を介して TNF- α の発現を誘導することが明らか

かとなった。さらに、メチル水銀が ASK1/p38 シグナル伝達系以外に、異なる経路を介して転写因子 NF- κ B を活性化させることで TNF- α の発現を誘導することも見いだした (投稿中)。ミクログリアは脳に定在する免疫担当細胞で、前述のように内外要因によって過剰に活性化されることで様々な脳神経疾患の進行に関与する。我々はこれまでに、神経ネットワークが保持されているマウス大脳スライス培養系を構築し、メチル水銀がミクログリアの活性化を誘導すること⁷³⁾ や、またミクログリア活性化の阻害剤であるミノサイクリン処理によってメチル水銀による神経細胞死が抑制されることを報告してきた (Fig. 3)。⁷⁴⁾ 藤村らおよび篠原らも、メチル水銀による神経細胞死にミクログリアの活性化が関与する可能性を報告している。^{75,76)} 上述のように、ミクログリアはメチル水銀毒性軽減作用を有する IL-6 の発現誘導にも間接的に関与していることから、メチル水銀が惹起する脳内炎症においてミクログリアが重要な役割を果たしていると考えられる。一方で、メチル水銀によるミクログリアの活性化に関わる分子機構はほとんど不明である。最近、細胞骨格の再編成に関わる Rho-associated protein kinase (ROCK) の阻害剤がメチル水銀による神経細胞死およびミクログリアの活性化を抑制することが報告された。^{75,76)} ROCK は serine-threonine protein kinase の一種で、低分子

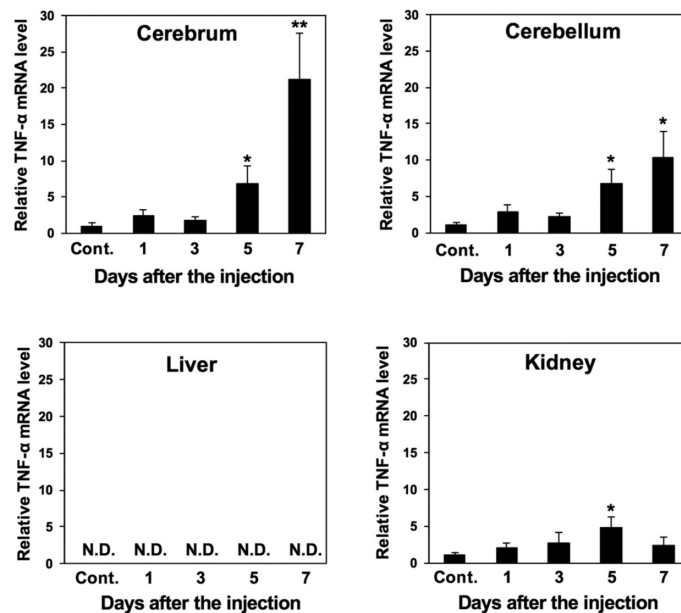


Fig. 2. Effects on methylmercury (25 mg/kg, single administration) on the levels of TNF- α mRNA in different mouse organs.⁷¹⁾ Each organ was dissected 1, 3, 5 or 7 days after the injection. qPCR was used to determine the levels of TNF- α mRNA. Statistical differences *, $P < 0.05$ and **, $P < 0.01$ compared with the control group (Cont.). Data were analyzed using student's t-tests. N.D.: not detected.

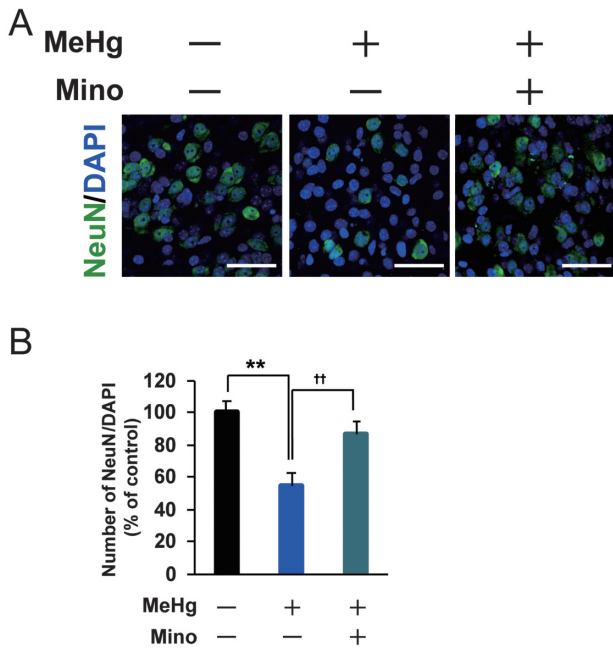


Fig. 3. Effects of minocycline on neuronal cell death caused by methylmercury in mouse cerebral slice cultures.⁷⁴⁾ (A) Cerebral slices were pretreated with 10 μ M minocycline (Mino) for 24 hours and exposed to 1 μ M methylmercuric chloride (MeHg) for 7 days. The slices were immunostained with NeuN antibodies (green) and nuclei were stained with DAPI (blue). The scale bars indicate 50 μ m. (B) The number of NeuN positive cells were counted from 10 randomly obtained pictures, and the values shown were corrected by the number of DAPI-positive cells. The data are presented as the mean \pm standard deviation, **P<0.01 vs control. ††P<0.01 vs MeHg-treated group.

GTP 結合蛋白質である Rho により活性化される。この Rho-ROCK シグナル伝達系は細胞接着や細胞分裂などに関与し、神経系においてもシナプス形成や神経突起伸展制御などに関与する。最近、本シグナル伝達系がミクログリアの活性化にも関与する可能性が報告され、⁷⁷⁾ メチル水銀は Rho-ROCK シグナル伝達系を介してミクログリアを活性化させる可能性が示唆された。しかし、メチル水銀処理によってミクログリアが活性化された条件下においても Rho の活性化は認められなかったことから、未知の経路を介して活性化された ROCK がメチル水銀によるミクログリアの活性化に関与する可能性が考えられる。一方で、アラキドン酸の下流因子であるプロスタグランジンが ROCK の活性化に関与するとの報告もある。^{78,79)} アラキドン酸は細胞膜のリン脂質に結合している不飽和脂肪酸であり、細胞質に遊離することでプロスタグランジンやロイコトリエン合成の起点とな

る。これまでに、メチル水銀がアラキドン酸の細胞質への遊離を促進させること^{80,82)} や、アラキドン酸をプロスタグランジンに変換する酵素である cyclooxygenase がメチル水銀によって活性化されることが報告されていること⁸³⁾ から、アラキドン酸カスケードが ROCK を介したミクログリアの活性化に関与する可能性が考えられる。さらに、アポトーシス実行因子である caspase-3 が、ミクログリアでは細胞死を誘導することなくその活性化に関与するとの報告もある。⁸⁴⁾ メチル水銀処理によって caspase-3 が活性化されることから、⁸⁵⁻⁸⁸⁾ caspase-3 がメチル水銀によるミクログリアの活性化に関与している可能性も考えられる。今後、メチル水銀によるミクログリアの活性化に関わる分子機構を解明することは、メチル水銀による脳神経障害の全容を理解する上で非常に重要な課題である。

ケモカインはサイトカインの一種で、感染やアレルギーなどの炎症性刺激により活性化された免疫系細胞から分泌され、炎症組織内への白血球の遊走をもたらすことによって炎症を促進する。⁸⁹⁾ これまでにヒトのケモカイン分子種が 50 種類以上、マウスのケモカイン分子種は 37 種類が同定されている。⁹⁰⁾ 我々は、メチル水銀を投与したマウスの脳内でケモカイン分子種の発現変動を網羅的に調べた結果、CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL9, CCL12, CCL17, CXCL5 および CXCL10 の発現が誘導されることを見いだした。^{85,91,92)} 特にこれらの中で CCL3 と CCL4 は、メチル水銀によって脳選択的に発現誘導されることでメチル水銀による神経細胞死を抑制している可能性が示唆された。⁹³⁻⁹⁵⁾ さらに Godefroy らは、CCL2 がメチル水銀を投与したマウスの脳で発現誘導され、神経細胞死を抑制することを報告した。⁹⁶⁾ 上記のケモカインは、脳神経系では主にグリア細胞から分泌され、様々な脳神経系疾患の進行に関与する可能性が示唆されているが、脳での機能についてはほとんど解明されていない。⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾ 最近我々は、CCL2 と CCL3 が転写因子 NF- κ B の活性化を介してメチル水銀によって発現誘導されることを報告した。^{95,101)} 一方で、メチル水銀による CCL4 の発現誘導には、ストレス応答に関わる p38 と ERK (extracellular signal-regulated kinase) がそれぞれ関与していることを見いだし、さらにメチル水銀によって活性化された p38 が転写因子 SRF

(serum response factor) の CCL4 遺伝子のプロモーターへのリクルートを促進させることでその発現を誘導していることを明らかにした。¹⁰²⁾ 以上のように、メチル水銀に曝露されたマウスの脳では、TNF- α や IL-1 β による神経傷害機構に加えて CCL2 や CCL3, CCL4 といったケモカイン分子種の発現誘導を介した神経保護機構も機能していることが示唆された。メチル水銀投与マウスの脳で発現誘導された炎症性サイトカインとケモカインが、どのような仕組みでメチル水銀が示す脳神経障害に関与しているかは不明である。これまでに我々は、メチル水銀投与マウスの脳において少なくとも IL-6 が TNF- α や IL-1 β より早く発現誘導されることを確認している。以上のことから、メチル水銀に曝露された脳では、最初にアストロサイトが IL-6 の発現を誘導することで神経保護作用を示し、さらに CCL2 や CCL3 などの発現も誘導することでその作用を増大していると予想される。一方で、アストロサイトが有する神経保護能を超えるメチル水銀が脳内に取り込まれると、ミクログリアが TNF- α や IL-1 β の発現を誘導することで神経傷害性を示すという一連の脳内炎症反応がメチル水銀毒性発現機構として機能していると考えられる。

5. おわりに

水俣病重症例の剖検脳では脳浮腫や脳出血が認められ、¹⁰³⁾ 脳内炎症がメチル水銀毒性発現に関与する可能性が示唆されている。最近、我々をはじめとする複数の研究グループにより、炎症性サイトカインの発現誘導を介したミクログリアでの炎症応答が、メチル水銀による脳神経障害に深く関与する可能性が報告された。脳神経系における炎症と神経変性にはミクログリアとアストロサイト間の相互作用が重要であり、ミクログリアによってアストロサイトの活性が制御されるとの報告もある。¹⁰⁴⁾ ミクログリアとアストロサイトでは、メチル水銀毒性発現に深く関与する ROS やグルタチオンなどの産生量が大きく異なることから、メチル水銀に対する炎症応答にも違いが生じる可能性も考えられる。現在、メチル水銀によるミクログリアの活性化機構や、ミクログリアとアストロサイトでの p38 および NF- κ B の活性化が有する毒学的意義など、未解明の課題が多く残されている。ごく最近我々は、IL-6 分子種である OSM

(oncostatin M) がメチル水銀によって発現誘導され、細胞外に放出された後に TNFR3 (TNF receptor 3) に結合することで細胞死を誘導することを見いだした。¹⁰⁵⁾ また、OSM の発現誘導にミクログリアが関与することも確認され (未発表データ)、TNF- α や IL-1 β だけではなく様々な炎症性サイトカインがミクログリアから放出され、神経傷害に関与する可能性も示唆されている。今後、メチル水銀が惹起する脳内炎症の仕組みを詳しく調べることで長年不明のままであったメチル水銀による脳神経障害に関わる分子機構の全容が解明できると期待される。最後に、日本は水俣病を最初に経験した国であることから、メチル水銀による健康被害が世界的に懸念されている今こそ、日本の研究者が先頭に立ってメチル水銀による脳神経障害に関わる分子機構の全容解明を目指すとともに、メチル水銀毒性に対するリスク軽減に貢献する必要がある。

謝辞

本総説で紹介した研究のすべては、東北大学大学院薬学研究科の在職時に実施したものである。この場を借りて恩師である東北大学名誉教授・永沼章先生をはじめ、外山喬士先生、高橋勉先生 (現・東京薬科大学)、李辰竜先生 (現・愛知学院大学)、Min-Seok Kim 博士 (現・Korea Institute of Toxicology) ならびに大学院生の皆様に心から感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Takeuchi T., *Acta. Pathol. Jpn.*, **32**, 73–99 (1982).
- 2) Akagi H., Naganuma A., *J. Health Sci.*, **46**, 323–328 (2000).
- 3) Clarkson T., Cox C., Davidson P. W., Myers G. J., *Science*, **279**, 459 (1998).
- 4) Mahaffey K. R., *Public Health Rep.*, **114**, 396–399 (1999).
- 5) Davidson P. W., Palumbo D., Myers G. J., Cox C., Shamlaye C. F., Sloane-Reeves J., Cernichiari E., Wilding G. E., Clarkson T. W., *Environ. Res.*, **84**, 1–11 (2000).
- 6) Grandjean P., Weihe P., White R. F., Debes F., Araki

- S., Yokoyama K., Murata K., Sorensen N., Dahl R., Jorgensen P. J., *Neurotoxicol. Teratol.*, **19**, 417–428 (1997).
- 7) Harada M., Akagi H., Tsuda T., Kizaki T., Ohno H., *Sci. Total Environ.*, **234**, 59–62 (1999).
- 8) Tatsuta N., Nakai K., Sakamoto M., Murata K., Satoh H., *Toxics*, **6**, 49 (2018).
- 9) Schrope M., *Nature*, **409**, 124 (2001).
- 10) Sheehan M. C., Burke T. A., Navas-Acien A., Breyse P. N., McGready J., Fox M. A., *Bull. World Health Organ.*, **92**, 254–269 (2014).
- 11) Rahola T., Hattula T., Korolainen A., Miettinen J. K., *Ann. Clin. Res.*, **5**, 214–219 (1973).
- 12) Aberg B., Ekman L., Falk R., Greitz U., Persson G., Snihs J. O., *Arch. Environ. Health*, **19**, 478–484 (1969).
- 13) Berlin M., Carlson J., Norseth T., *Arch. Environ. Health*, **30**, 307–313 (1975).
- 14) Geller S. A., *Mt. Sinai J. Med.*, **43**, 534–541 (1976).
- 15) Kudsk F. N., *Acta. Pharmacol. Toxicol. (Copenh)*, **27**, 161–172 (1969).
- 16) Zalups R. K., *Pharmacol. Rev.*, **52**, 113–143 (2000).
- 17) Rowland I. R., Robinson R. D., Doherty R. A., *Arch. Environ. Health*, **39**, 401–408 (1984).
- 18) Aschner M., Aschner J. L., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **14**, 169–176 (1990).
- 19) Hirayama K., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **55**, 318–323 (1980).
- 20) Kruzikova K., Kensova R., Blahova J., Harustiaková D., Svobodova Z., *Neuro. Endocrinol. Lett.*, **30**, 177–181 (2009).
- 21) Abe T., Haga T., Kurokawa M., *Brain Res.*, **86**, 504–508 (1975).
- 22) Cavanagh J. B., Chen F. C., *Acta. Neuropathol.*, **19**, 208–215 (1971).
- 23) Kinoshita Y., Ohnishi A., Kohshi K., Yokota A., *Environ. Res.*, **80**, 348–354 (1999).
- 24) Sager P. R., Doherty R. A., Olmsted J. B., *Exp. Cell Res.*, **146**, 127–137 (1983).
- 25) Vogel D. G., Margolis R. L., Mottet N. K., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **80**, 473–486 (1985).
- 26) Vogel D. G., Margolis R. L., Mottet N. K., *Pharmacol. Toxicol.*, **64**, 196–201 (1989).
- 27) Yoshino Y., Mozai T., Nakao K., *J. Neurochem.*, **13**, 1223–1230 (1966).
- 28) Miura K., Inokawa M., Imura N., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **73**, 218–231 (1984).
- 29) Sager P. R., Aschner M., Rodier P. M., *Brain Res.*, **314**, 1–11 (1984).
- 30) Fujimura M., Usuki F., Sawada M., Takashima A., *Neurotoxicology*, **30**, 1000–1007 (2009).
- 31) Petroni D., Tsai J., Agrawal K., Mondal D., George W., *Environ. Toxicol.*, **27**, 549–555 (2012).
- 32) Jacobs A. J., Maniscalco W. M., Finkelstein J. N., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 362–371 (1986).
- 33) Brubaker P. E., Klein R., Herman S. P., Lucier G. W., Alexander L. T., Long M. D., *Exp. Mol. Pathol.*, **18**, 263–280 (1973).
- 34) Ali S. F., LeBel C. P., Bondy S. C., *Neurotoxicology*, **13**, 637–648 (1992).
- 35) Garg T. K., Chang J. Y., *J. Neuroimmunol.*, **171**, 17–28 (2006).
- 36) LeBel C. P., Ali S. F., Bondy S. C., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **112**, 161–165 (1992).
- 37) Mori N., Yasutake A., Hirayama K., *Arch. Toxicol.*, **81**, 769–776 (2007).
- 38) Yin Z., Milatovic D., Aschner J. L., Syversen T., Rocha J. B., Souza D. O., Sidoryk M., Albrecht J., *Aschner M., Brain Res.*, **1131**, 1–10 (2007).
- 39) Yonaha M., Saito M., Sagai M., *Life Sci.*, **32**, 1507–1514 (1983).
- 40) Halliwell B., *J. Neurochem.*, **59**, 1609–1623 (1992).
- 41) Shinyashiki M., Kumagai Y., Homma-Takeda S., Nagafune J., Takasawa N., Suzuki J., Matsuzaki I., Satoh S., Sagai M., Shimojo N., *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **2**, 359–366 (1996).
- 42) Yee S., Choi B. H., *Exp. Mol. Pathol.*, **60**, 188–196 (1994).
- 43) Naganuma A., Miura K., Tanaka-Kagawa T., Kitahara J., Seko Y., Toyoda H., Imura N., *Life Sci.*, **62**, PL157–161 (1998).
- 44) Mori N., Yasutake A., Marumoto M., Hirayama K., *J. Toxicol. Sci.*, **36**, 253–259 (2011).
- 45) Carvalho M. C., Franco J. L., Ghizoni H., Kobus K., Nazari E. M., Rocha J. B., Nogueira C. W., Dafre A. L., Muller Y. M., Farina M., *Toxicology*, **239**, 195–203 (2007).
- 46) Farina M., Frizzo M. E., Soares F. A., Schwalm F. D., Dietrich M. O., Zeni G., Rocha J. B., Souza D. O., *Toxicol. Lett.*, **144**, 351–357 (2003).

- 47) Franco J. L., Posser T., Dunkley P. R., Dickson P. W., Mattos J. J., Martins R., Bainy A. C., Marques M. R., Dafre A. L., Farina M., *Free Radic. Biol. Med.*, **47**, 449–457 (2009).
- 48) Farina M., Campos F., Vendrell I., Berenguer J., Barzi M., Pons S., Sunol C., *Toxicol. Sci.*, **112**, 416–426 (2009).
- 49) Hirota Y., Yamaguchi S., Shimojoh N., Sano K. I., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 174–176 (1980).
- 50) Kromidas L., Trombetta L. D., Jamall I. S., *Toxicol. Lett.*, **51**, 67–80 (1990).
- 51) Clapham D. E., *Cell*, **131**, 1047–1058 (2007).
- 52) Limke T. L., Otero-Montanez J. K., Atchison W. D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 949–958 (2003).
- 53) Marty M. S., Atchison W. D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **147**, 319–330 (1997).
- 54) Sakamoto M., Ikegami N., Nakano A., *Pharmacol. Toxicol.*, **78**, 193–199 (1996).
- 55) Farina M., Dahm K. C., Schwalm F. D., Brusque A. M., Frizzo M. E., Zeni G., Souza D. O., Rocha J. B., *Toxicol. Sci.*, **73**, 135–140 (2003).
- 56) Manfroi C. B., Schwalm F. D., Cereser V., Abreu F., Oliveira A., Bizarro L., Rocha J. B., Frizzo M. E., Souza D. O., Farina M., *Toxicol. Sci.*, **81**, 172–178 (2004).
- 57) Aschner M., *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, **46**, 843–854 (2000).
- 58) Faro L. R., do Nascimento J. L., San Jose J. M., Alfonso M., Duran R., *Neurochem. Res.*, **25**, 225–229 (2000).
- 59) Minnema D. J., Cooper G. P., Greenland R. D., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **99**, 510–521 (1989).
- 60) Faro L. R., do Nascimento J. L., Campos F., Vidal L., Alfonso M., Duran R., *Life Sci.*, **77**, 444–451 (2005).
- 61) Fonfria E., Rodriguez-Farre E., Sunol C., *Neuropharmacology*, **41**, 819–833 (2001).
- 62) Amor S., Puentes F., Baker D., van der Valk P., *Immunology*, **129**, 154–169 (2010).
- 63) Lucas S. M., Rothwell N. J., Gibson R. M., *Br. J. Pharmacol.*, **147**, S232–240 (2006).
- 64) Bassett T., Bach P., Chan H. M., *Neurotoxicology*, **33**, 229–234 (2012).
- 65) Chang J. Y., *Neurosci. Lett.*, **416**, 217–220 (2007).
- 66) Chang J. Y., *Neurosci. Lett.*, **496**, 152–156 (2011).
- 67) Muniroh M., Gumay A. R., Indraswari D. A., Bahtiar Y., Hardian H., Bakri S., Maharani N., Karlowee V., Koriyama C., Yamamoto M., *Neurotox. Res.*, **37**, 827–834 (2020).
- 68) Eskes C., Honegger P., Juillerat-Jeanneret L., Monnet-Tschudi F., *Glia*, **37**, 43–52 (2002).
- 69) Shinozaki Y., Nomura M., Iwatsuki K., Moriyama Y., Gachet C., Koizumi S., *Sci. Rep.*, **4**, 4329 (2014).
- 70) Noguchi Y., Shinozaki Y., Fujishita K., Shibata K., Imura Y., Morizawa Y., Gachet C., Koizumi S., *PLoS One*, **8**, e57898 (2013).
- 71) Iwai-Shimada M., Takahashi T., Kim M. S., Fujimura M., Ito H., Toyama T., Naganuma A., Hwang G. W., *Sci. Rep.*, **6**, 38294 (2016).
- 72) Takahashi T., Iwai-Shimada M., Syakushi Y., Kim M. S., Hwang G. W., Miura N., Naganuma A., *Fundam. Toxicol. Sci.*, **2**, 239–243 (2015).
- 73) Hoshi T., Toyama T., Shinozaki Y., Koizumi S., Lee J. Y., Naganuma A., Hwang G. W., *J. Toxicol. Sci.*, **44**, 471–479 (2019).
- 74) Hoshi T., Toyama T., Naganuma A., Hwang G. W., *Fundam. Toxicol. Sci.*, **5**, 167–170 (2019).
- 75) Fujimura M., Usuki F., Nakamura A., *Toxicol. Sci.*, **168**, 126–136 (2019).
- 76) Shinozaki Y., Danjo Y., Koizumi S., *J. Neurochem.*, **151**, 64–78 (2019).
- 77) Tönges L., Günther R., Suhr M., Jansen J., Balck A., Saal K., Barski E., Nientied T., Götz A., Koch J., Mueller B., Weishaupt J., Sereda M., Hanisch U., Bähr M., Lingor P., *Glia*, **62**, 217–232 (2014).
- 78) Goupil E., Tassy D., Bourguet C., Quiniou C., Wischart V., Petrin D., Le Gouill C., Devost D., Zingg H. H., Bouvier M., Saragovi H. U., Chemtob S., Lubell W. D., Claing A., Hebert T. E., Laporte S. A., *J. Biol. Chem.*, **285**, 25624–25636 (2010).
- 79) Wolkowicz P. E., Ku D. D., Grenett H. E., Urthaler F., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **70**, 91–105 (2002).
- 80) Shanker G., Hampson R. E., Aschner M., *Neurotoxicology*, **25**, 399–406 (2004).
- 81) Shanker G., Mutkus L. A., Walker S. J., Aschner M., *Mol. Brain Res.*, **106**, 1–11 (2002).
- 82) Verity M. A., Sarafian T., Pacifici E. H., Sevanian A., *J. Neurochem.*, **62**, 705–714 (1994).
- 83) Yoshida E., Kurita M., Eto K., Kumagai Y., Kaji T., *Toxicology*, **392**, 40–46 (2017).

- 84) Burguillos M. A., Deierborg T., Kavanagh E., Persson A., Hajji N., Garcia-Quintanilla A., Cano J., Brundin P., Englund E., Venero J. L., Joseph B., *Nature*, **472**, 319–324 (2011).
- 85) Li Y., Shi W., Li Y., Zhou Y., Hu X., Song C., Ma H., Wang C., Li Y., *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **26**, 13–21 (2008).
- 86) Nishioku T., Takai N., Miyamoto K., Murao K., Hara C., Yamamoto K., Nakanishi H., *Brain Res.*, **871**, 160–164 (2000).
- 87) Sato M., Toyama T., Kim M. S., Lee J. Y., Hoshi T., Miura N., Naganuma A., Hwang G. W., *Life Sci.*, **256**, 118031 (2020).
- 88) Watanabe J., Nakamachi T., Ohtaki H., Naganuma A., Shioda S., Nakajo S., *J. Toxicol. Sci.*, **38**, 931–935 (2013).
- 89) Luster A. D., *N. Engl. J. Med.*, **338**, 436–445 (1998).
- 90) Rollins B. J., *Blood*, **90**, 909–928 (1997).
- 91) Hwang G. W., Lee J. Y., Ryoike K., Matsuyama F., Kim J. M., Takahashi T., Naganuma A., *J. Toxicol. Sci.*, **36**, 389–391 (2011).
- 92) Lee J. Y., Hwang G. W., Kim M. S., Takahashi T., Naganuma A., *J. Toxicol. Sci.*, **37**, 1279–1282 (2012).
- 93) Kim M. S., Takahashi T., Lee J. Y., Hwang G. W., Naganuma A., *J. Toxicol. Sci.*, **38**, 925–929 (2013).
- 94) Takahashi T., Kim M. S., Iwai-Shimada M., Fujimura M., Toyama T., Naganuma A., Hwang G. W., *Toxics*, **6**, 36 (2018).
- 95) Takahashi T., Kim M. S., Iwai-Shimada M., Hoshi T., Fujimura M., Toyama T., Fujiwara Y., Naganuma A., Hwang G. W., *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **71**, 103216 (2019).
- 96) Godefroy D., Gosselin R. D., Yasutake A., Fujimura M., Combadiere C., Maury-Brachet R., Laclau M., Rakwal R., Melik-Parsadaniantz S., Bourdineaud J. P., Rostene W., *Toxicol. Sci.*, **125**, 209–218 (2012).
- 97) Boven L. A., Montagne L., Nottet H. S., De Groot C. J., *Clin. Exp. Immunol.*, **122**, 257–263 (2000).
- 98) Cowell R. M., Xu H., Galasso J. M., Silverstein F. S., *Stroke*, **33**, 795–801 (2002).
- 99) Szczucinski A., Losy J., *Acta. Neurol. Scand.*, **115**, 137–146 (2007).
- 100) Xia M. Q., Qin S. X., Wu L. J., Mackay C. R., Hyman B. T., *Am. J. Pathol.*, **153**, 31–37 (1998).
- 101) Kim M. S., Takahashi T., Lee J. Y., Hwang G. W., Naganuma A., *J. Toxicol. Sci.*, **37**, 1275–1278 (2012).
- 102) Kim M. S., Takahashi T., Lee J. Y., Toyama T., Hoshi T., Kuge S., Fujiwara Y., Naganuma A., Hwang G. W., *Sci. Rep.*, **9**, 4631 (2019).
- 103) Eto K., Takizawa Y., Akagi H., Haraguchi K., Asano S., Takahata N., Tokunaga H., *Toxicol. Pathol.*, **27**, 664–671 (1999).
- 104) Rothhammer V., Borucki D. M., Tjon E. C., Takenaka M. C., Chao C. C., Ardura-Fabregat A., de Lima K. A., Gutierrez-Vazquez C., Hewson P., Staszewski O., Blain M., Healy L., Neziraj T., Borio M., Wheeler M., Dragin L. L., Laplaud D. A., Antel J., Alvarez J. I., Prinz M., Quintana F. J., *Nature*, **557**, 724–728 (2018).
- 105) Toyama T., Xu S., Nakano R., Hasegawa T., Takahashi T., Lee J. Y., Naganuma A., Hwang G. W., *Cells*, **9**, 45 (2020).

