

# 非臨床 News 第7号

はじめに 創薬支援事業本部長 斎藤 穂高 ..... 2

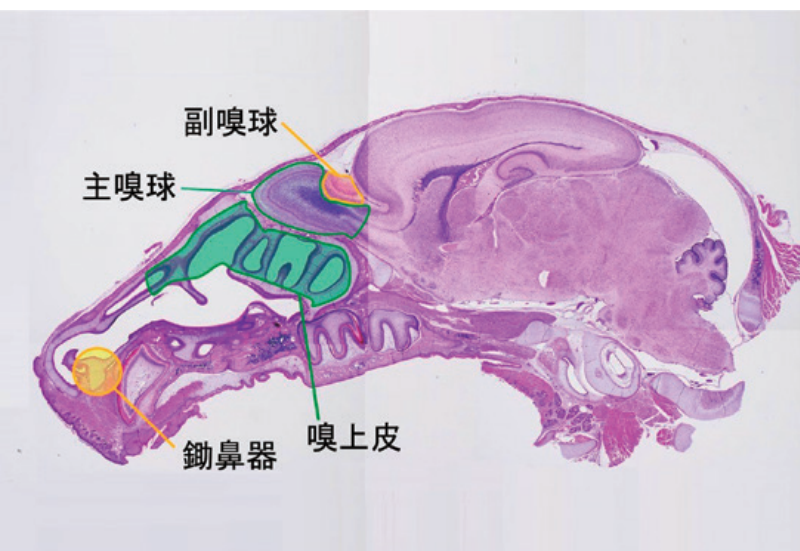
## 最新研究紹介

- ◆ 牛摘出角膜の混濁及び透過性試験法 (BCOP) – *In vitro* 眼刺激性試験 – ..... 3
- ◆ 移植片対宿主病 (GVHD) モデル試験 ..... 4
- ◆ ラット鋤鼻系の病理組織検査 ..... 5
- ◆ Göttingen系ミニブタにおける基礎的な免疫反応の特徴 ..... 6

学会発表実績 / 投稿実績 (2015年9月～2016年3月) ..... 7

## トピックス

1. 第43回日本毒性学会学術年会 ランチョンセミナー開催 ..... 8
2. 「再生医療等製品 GLP 適合確認書」取得 (適合) のお知らせ ..... 8
3. 平成28年熊本地震における熊本研究所の状況報告 ..... 8



## はじめに



創業支援事業本部長

齋藤 穂高

日頃より弊社「非臨床 News」をご覧いただいている皆様に感謝申し上げますとともに、本部長就任にあたり一言ご挨拶申し上げます。

何よりもまず、このたびの熊本地震で被災された方々に心よりお見舞い申し上げますとともに、被災地の一日も早い復興をお祈りしております。また、弊社の非臨床関連研究施設は、茨城県神栖市と熊本県宇土市にあります。地震発生後、皆様から熊本研究所への心こもった励ましや温かいご支援を賜り、本当にありがとうございました。幸いにして震災後早期に従業員と家族全員の無事が確認でき安心いたしました。また、研究所も活断層からやや離れていたこと、地震対策が講じられていたこともあり、建屋、ライフライン等も業務に支障のあるような被害はなく、震災後も通常運転を継続することができました。皆様からの温かい励ましやご支援に勇気づけられたことに重ねてお礼申し上げます。しかしながら、被災地では未だ多くの方が避難生活を余儀なくされており、弊社グループも一日も早い復興を支援して参りたいと考えております。

さて、弊社の非臨床事業ですが、1977年に(株)三菱化成安全科学研究所が設立されてから、2009年に三菱化学メディエンス(株)、2014年に(株)LSIメディエンスと社名変更を経ながら、今年で40年目となります。予てからご案内のように、弊社は、(株)三菱ケミカルホールディングス傘下の(株)生命科学インスティテュート(LSII)グループの一つであり、臨床検査、診断薬、治験、非臨床、環境リスク評価、食の安全、ドーピング検査等の事業を推進しております。LSIIグループは、他にカプセル製造、医薬原薬・医薬中間体の製造、再生医療等製品開発、健康セルフチェックなどの事業を展開しており、ヘルスケア分野における総合的なソリューションを提供する企業群です。最近では、再生医療、腸内細菌、ビッグデータ、AI(人工知能)、IoT(Internet of Things)などの領域が注目されていることはご承知の通りですが、これら技術的イノベーションによる新産業創生、既成産業構造の変化など、遠い将来と思っていた世界が、急速な科学技術の進歩とともに現実化しつつあります。LSIIグループは、まさにこれらの課題をテーマに掲げ、将来の非臨床領域において影響を及ぼすであろう技術革新にも取り組んでおります。今後も皆様のお力添えを得ながら、グループあげての総合力で非臨床領域の新課題に対応して参る所存です。

最後になりますが、私共の基本は、何といたっても“信頼性の確保”です。規制に繋がる重み、社会的影響を鑑み、信頼性の高いデータを社員一丸となって発信していく所存ですので、今後とも倍旧のご愛顧とご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

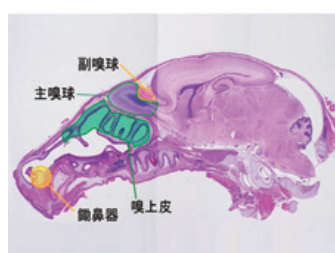
## 表紙写真紹介



熊本研究所  
左から川迫、吉田、財前、加藤研究員



第43回日本毒性学会  
ランチョンセミナー



ラット新生児頭部矢状断面  
鋤鼻系及び主嗅覚系



鹿島研究所  
左から高木、須藤、赤川、宮内、南、原田  
研究員、石井チームリーダー、作田研究員

安全性

# 牛摘出角膜の混濁及び透過性試験法 (BCOP) — *In vitro* 眼刺激性試験 —



熊本研究所  
左から川迫、吉田、財前、加藤研究員

安全性試験における眼刺激性試験については、一般的にウサギを用いたDraize法 (OECD TG405) が用いられていますが、近年、動物愛護の観点からその代替法として食用牛の廃棄部位を有効利用した「牛摘出角膜の混濁及び透過性試験法 (BCOP: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test)」がOECDテストガイドライン437に採択されています\*1。本方法は、牛眼球から摘出された角膜の混濁度と透過性の変化量から、*In vitro*眼刺激性を予測し、強度の眼刺激性あるいは無刺激性を同定する試験方法です。更に試験後の角膜を用いて病理学的組織検査を実施し、その変化を確認することも可能です。本方法は角膜の正常な生理学的・生化学的機能を短期間維持して使用される「器官型モデル」です。

近年、安全性試験における代替法への関心が高まっており、当社でも、感作性試験 (LLNA)、光毒性試験 (3T3細胞) 及び皮膚刺激性試験 (3次元培養皮膚) については、すでに代替法を導入しています。今回、これらの代替法に加え、本試験法を導入したので紹介します。

### 【BCOP用専用機器】

角膜専用ホルダー (写真1): 二分できる構造になっており、中央に角膜を挟むように装着すると、内部は角膜を挟んで前部区画と後部区画からなる二つの円筒状のチャンバーが構成されます。

オパシトメーター (写真2): 専用ホルダーを検出部にセットし、ガラス製窓を通して角膜の混濁度を測定します。

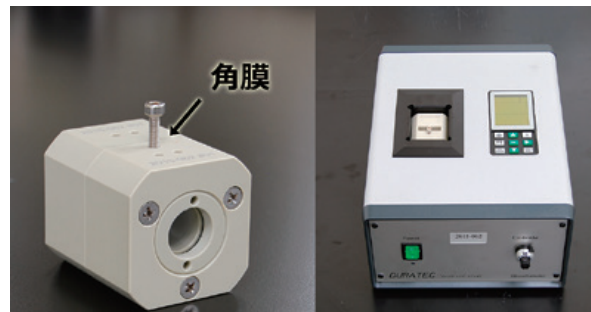


写真1: 角膜専用ホルダー

写真2: オパシトメーター

### 【方法】

牛眼球から摘出した角膜を専用ホルダーにセットし、培地にて平衡化させたのち、角膜上皮側に被験物質を一定時間曝露させます。洗浄後、更にフルオレセインナトリウム溶液を用いて角膜透過性を測定します。角膜の混濁度 (曝露前後) 及び透過性の変化量から、ガイドラインに従って*In vitro*刺激性スコア (IVIS; *In Vitro* Irritancy Score) を算出し、眼刺激性を予測します (表1)。

### 【結果】

IVISの数値から区分外あるいは区分1と分類された判定結果は、UN GHS区分 (Draize法の試験結果を基に分類) と完全に一致しました (図1及び表2)。

BCOP法はウサギを用いたDraize法の代替試験として極めて有用と判断しています。

\*1: OECD (2013). Test Guideline 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage

(原稿執筆/財前 絹子 E-mail: zaizen.kinuko@md.medience.co.jp)

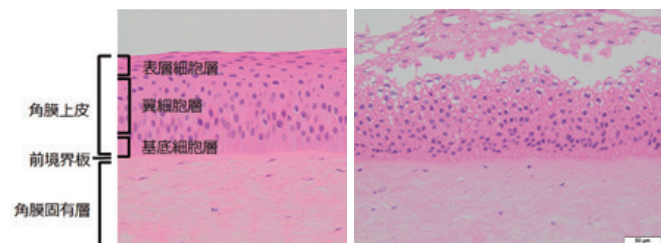


図1 陽性対照では角膜上皮のびらん、上皮 (翼細胞層) の空胞化及び上皮 (翼細胞層~基底細胞層) の核濃縮が認められる。

表1 *In vitro* 眼刺激性の判定基準

IVIS	判定	UN GHS 区分
≤ 3	区分外	区分外
>3 ; ≤ 55	(区分不可)	区分 2 A 区分 2 B
>55	区分 1	区分 1

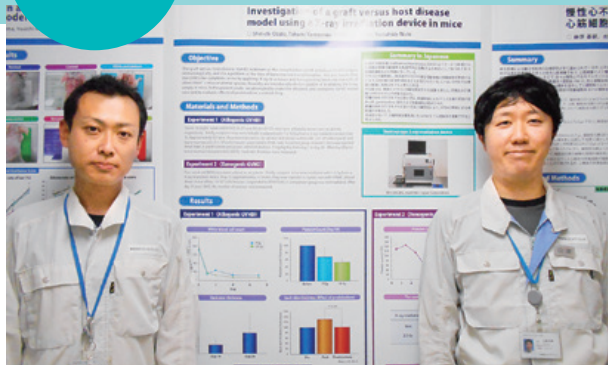
表2 13種類の化学物質を用いた試験結果

性状	適用化合物			試験結果		
	名称	分類	UN GHS 区分	IVIS <sup>b)</sup>	判定	
液体 界面活性剤	陰性対照 (生理食塩液)	-	-	0.5	区分外	
	陽性対照 (N,N-ジメチルホルムアミド)	有機化合物類	区分 1	119.6	区分 1	
	塩化ベンザルコニウム (5%)	オニウム化合物類	区分 1	134.1	区分 1	
	トリクロロ酢酸 (30%)	カルボン酸類	区分 1	215.7	区分 1	
	2,6-ジクロロベンゾイルクロライド	アシルハライド類	区分 2A	12.1	区分不可	
	エチル-2-メチルアセト酢酸塩	ケトン類, エステル類	区分 2B	8.6	区分不可	
	Tween 20	エステル, ポリエーテル類	区分外	0.0	区分外	
	BRIJ-35 <sup>a)</sup> (10%)	アルコール類	区分外	-0.9	区分外	
	非界面活性剤固体	陰性対照 (生理食塩液)	-	-	1.3	区分外
		陽性対照 (イミダゾール)	ヘテロサイクリック化合物類	区分 1	116.6	区分 1
クロルヘキシジン		アミン類, アミジン類	区分 1	123.6	区分 1	
ジベンゾイル-L-酒石酸		カルボン酸類, エステル類	区分 1	98.6	区分 1	
イミダゾール		ヘテロサイクリック化合物類	区分 1	100.2	区分 1	
硝酸アンモニウム		無機塩	区分 2B	10.8	区分不可	
EDTA (二カリウム塩)		アミン類, カルボン酸 (塩) 類	区分外	0.6	区分外	
2-メルカプトピリミジン		アシルハライド類	区分外	-0.3	区分外	
フェニルブタゾン	ヘテロサイクリック化合物類	区分外	0.6	区分外		

a) : ポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテル b) : 3回の実験から得られた IVIS 平均値

薬理

# 移植片対宿主病 (GVHD) モデル試験



熊本研究所  
左から緒里、山澤研究員

【緒言】

移植片対宿主病 (graft versus host disease :GVHD) は、ドナー (臓器提供者) の臓器が、免疫反応によってレシピエント (患者) を攻撃する症状の総称です。GVHDは急性GVHD、慢性GVHDに分類され、症状や発症機序が異なることが最近分かってきました。それぞれのGVHD様症状を発症するモデルが知られており、今回、マウスを用いた急性GVHDモデル及び慢性GVHDモデルを検討しましたので、紹介します。

【方法】

①急性GVHDモデル (Xenogeneic GVHD)

急性GVHDモデルは、免疫不全動物にヒトのリンパ球を移植するとGVHDを引き起こして死亡することが知られており、NOGマウスを用いたモデルの検討を行いました。

10週齢の雄性NOGマウスを用いました。マウスに卓上X線照射装置 (MX-80Labo、メディエック株式会社) を用いて2.5 Gyの線量のX線を照射する群とX線を照射しない群を設定しました。照射後約24時間に全てのマウスにヒト末梢血単核細胞 (社内ボランティア、 $1 \times 10^7$  cells/mouse) をRPMI1640に懸濁して尾静脈内投与しました。細胞移植後21日に各群の生存率を比較しました。

②慢性GVHDモデル (Allogeneic GVHD)

ヒトの慢性GVHD患者の一部で強皮症様の皮膚硬化が認められることがあり、マウスに同種異系のマウスのリンパ球を移植すると類似の症状が現れることが知られていることから、強皮症モデルとして検討を行いました。

7から8週齢の雄性B10D2 (H-2<sup>d</sup>) マウス (ドナーマウス) 及び雌性BALB/c (H-2<sup>d</sup>) マウス (レシピエントマウス) を用いました。レシピエントマウスに10 Gyの線量のX線を照射しました。照射後約6時間にドナーマウスから採取した脾臓細胞 ( $2 \times 10^6$  cells/mouse) 及び骨髓細胞 ( $1 \times 10^6$  cells/mouse) をRPMI1640に懸濁して尾静脈内投与しました。薬効評価系を検証するため、比較対照物質にプレドニゾロン (1 mg/kg/day) を用い、細胞投与時から28日間経口投与を行いました。最終日に超音波画像診断装置 (Aplio SSA-700A、東芝メディカルシステムズ株式会社) を用いて、背部皮膚厚を測定しました。

【結果】

①急性GVHDモデル (Xenogeneic GVHD)

X線を照射した群は、細胞投与後14日以降で体重減少が認められ、投与後21日までに全てのマウスが死亡しました。一方でX線を照射しなかった群では、死亡例は出現せず、体重減少も認められませんでした (図1)。本モデルでは、経日的な体重減少を伴った死亡がGVHD様症状とされていることから、本モデル系における病態進行が確認できました。

②慢性GVHDモデル (Allogeneic GVHD)

細胞投与後14日以降で背部皮膚の肥厚がみられ、28日では皮膚の

肥厚が顕著に認められたことから、強皮症様症状の発症が確認できました (図2及び写真1)。これに対してステロイドであるプレドニゾロンを投与した群では、皮膚の肥厚率が低値を示しました。

今後さらなる検討を実施し、本試験系を急性GVHD及び慢性GVHDの治療薬の評価に有用なものにしたいと考えています。

(原稿執筆/緒里 真一 E-mail : Ozato.Shinichi@me.medience.co.jp)

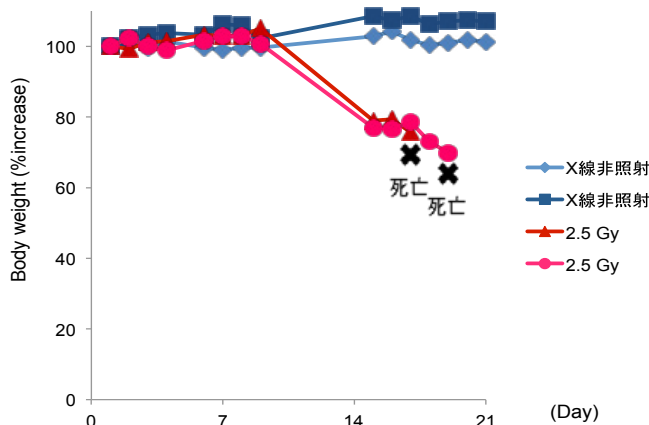


図1 細胞移植後の個体ごとの体重変化の推移

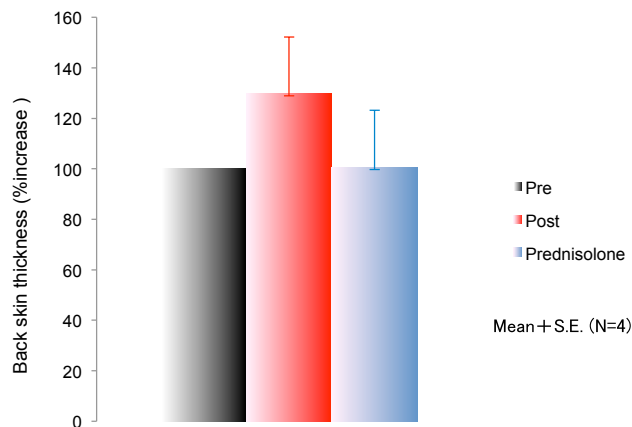


図2 マウス背部皮膚厚の変化及び比較対照物質の皮膚肥厚の抑制効果

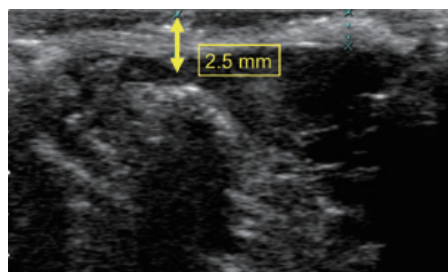
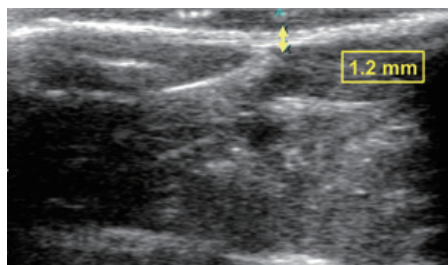


写真1 マウス背部皮膚のエコー画像

病理

ラット鋤鼻系の病理組織検査



鹿島研究所  
後列左から黒滝チームリーダー、小林研究員  
前列左から向後、乙邊、四郎丸研究員

鋤鼻系（副嗅覚系）はフェロモン物質の受容システムで、その刺激は性行動などに影響を与えることが知られています。一方で匂いの受容システムである主嗅覚系（嗅覚系）は、鋤鼻系と解剖学的に神経経路が近接するものの、機能が異なります。吸入毒性試験において、主嗅覚系である嗅上皮及び主嗅球（嗅球）の組織検査は一般的におこなわれますが、鋤鼻系については検査されることはあまりありません。稀に、吸入物質の影響による鋤鼻系の変化が報告されていることから\*1、今回当社で検討した鋤鼻系の組織検査について紹介します。

【鋤鼻系及び主嗅覚系の神経経路】

受容器はそれぞれ鋤鼻系が鋤鼻器（ヤコブソン器官とも呼ばれる）、主嗅覚系が嗅上皮となります。鋤鼻器は鼻腔前方、鼻中隔内の下部に存在し、内腔を神経上皮が覆う左右対称の管状器官です（図1）。鼻腔に通じる内腔からフェロモン物質が取り込まれ、神経上皮細胞を刺激します。シグナルは鋤鼻器－鋤鼻神経－副嗅球へと伝えられ、更に高次脳中枢（扁桃体、視床下部）へと軸索が投射されます。一方で主嗅覚系は鼻腔後方の上部を覆う嗅上皮から、嗅上皮－嗅神経－主嗅球－高次脳中枢へと刺激が伝えられます。これらの位置関係を図2に示します。鋤鼻系及び主嗅覚系は、大脳においては一部共通神経経路を有しています。

【鋤鼻系の標本作製】

鋤鼻系の末梢器官にあたる鋤鼻器及び副嗅球について、検討をおこないました。鋤鼻器については鼻腔の前方レベルで観察することができ、通常鼻腔として作製される組織標本に含まれます（図1）。鼻腔へのホルマリン注入をおこなうことで、容易に標本が作製できます。一方、副嗅球は主嗅球の基部背側に埋没するように存在し、大きさが小さく、大脳に密着することから（図2）、採材・組織標本作製の際には注意が必要です。解剖時、脳を頭蓋骨から取り出す際、嗅球は頭蓋内に残ることが多く、この場合副嗅球の位置で嗅球と大脳が切り離されます。私達は脳を頭蓋骨から取り出さずにホルマリン固定し、嗅球や骨も含めた周囲組織と共に副嗅球の組織標本作製しました（図3）。鏡検時には、機能が異なる三層構造を標本上で確認することも重要です。

【まとめ】

吸入毒性試験において、鋤鼻系の検査はガイドラインに指定されておらず、通常はその必要性も低いと考えられま

す。しかし、鋤鼻器は通常作製される鼻腔の組織標本に含まれ、観察が可能であり、鋤鼻器における病変が疑われた場合には、関連する鋤鼻神経、副嗅球や大脳当該部位の追加検査についても検討が必要と考えられます。

ヒトにおいては、鋤鼻器は痕跡器官との考えがある一方で、フェロモン物質に対する電氣的反応を示すとの報告があります。また、ヒトでは副嗅球が認められませんが、鋤鼻器－主嗅覚系を介したフェロモンの受容システムについて研究がなされています\*2。したがって、鋤鼻系の毒性についてのヒトへの外挿性については、慎重な検討が必要と思われる。

\*1: Cell Biology and Toxicology 26:309-317, 2010. Effects of CO<sub>2</sub> inhalation exposure on mice vomeronasal epithelium / Hacquemand Romain et al.

\*2: Annals of the New York Academy of Sciences 855:373-389, 1998. The human vomeronasal system. A review / Rouis Monti-Bloch et al.

(原稿執筆/小林 亮介 E-mail:kobayashi.ryousuke@mu.medience.co.jp)

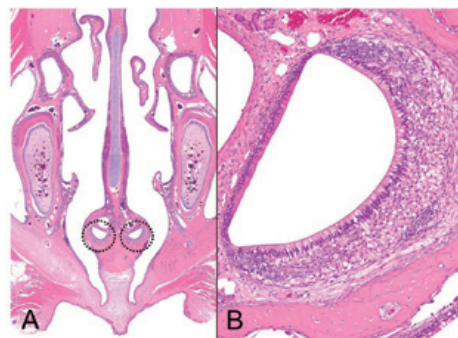


図1 A: ラット鼻腔前方レベル横断面；鼻中隔内下部に鋤鼻器がみられる(点線内)。B: 鋤鼻器の拡大像；内腔を神経上皮が覆っている。

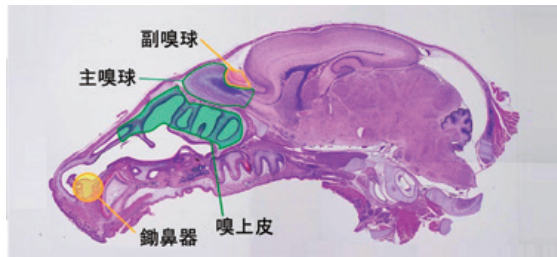


図2 鋤鼻器・副嗅球及び嗅上皮・主嗅球の位置関係（ラット新生児頭部矢状断面）

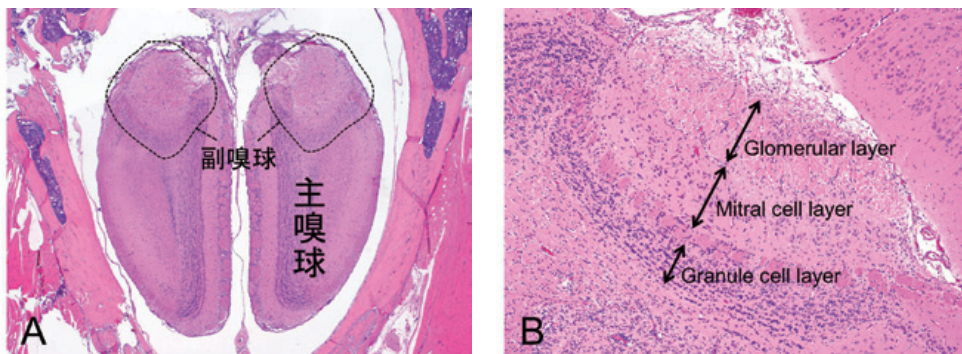


図3 A: ラット嗅球横断面；副嗅球は主嗅球の背側に存在(点線内)。B: 副嗅球拡大像(矢状断面)では三層構造が明確に観察できる。二次ニューロンであるmitral cellの細胞体はmitral cell layerに存在する。

安全性

# Göttingen系ミニブタにおける基礎的な免疫反応の特徴



鹿島研究所  
左から高木、須藤、赤川、宮内、南、原田研究員、  
石井チームリーダー、作田研究員

欧米では、近年非齧歯類を用いた非臨床試験にミニブタを使用するケースが増えつつあります。免疫系への影響が懸念される化合物では、免疫毒性試験を実施する必要があり、今後、ミニブタを用いた免疫毒性の評価が求められる可能性もあります。正確な評価を行うためには、ミニブタの免疫系の特性を把握しておくことが必須であることから、ミニブタの基礎的な免疫系データを収集するとともに、それらをサル又はヒトと比較して免疫反応の類似性などを確認しました。

**【方法】**

Göttingen系ミニブタの末梢血を用いて、(1)リンパ球サブセット検査、(2)T細胞依存性抗体産生(TDAR)検査、(3)マイトージェン(LPS、PHA及びConA)反応性検査を実施しました。

**(1)リンパ球サブセット検査**

ヘパリン処理血液を蛍光標識抗体と反応させたのち、OptiLyse C (Beckman Coulter, Inc.) による溶血・固定を行い、各リンパ球サブセットの比率をフローサイトメーター (Beckman Coulter, Inc.)

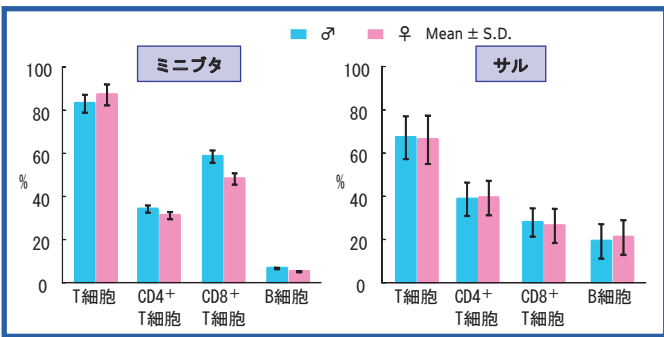


図1 ミニブタ及びサルにおけるリンパ球サブセット

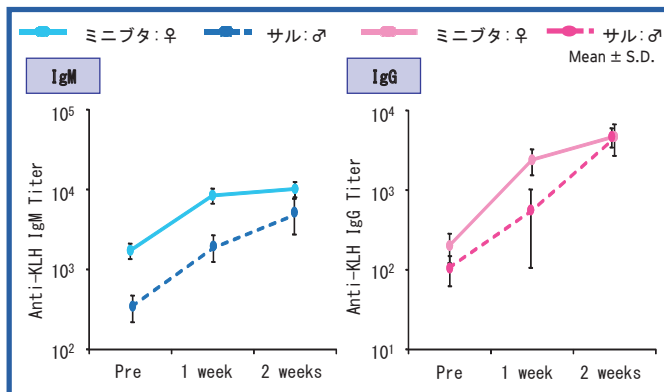


図2 ミニブタ及びサルにおける抗体産生

動物種	LPS刺激			
	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	IFN- $\gamma$
ミニブタ	↑	↑↑	↑	—
サル	↑↑	—	↑	—
ヒト	↑↑	—	↑↑	—

表1 LPS 刺激によるサイトカイン産生の比較

動物種	PHA / ConA刺激			
	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	IFN- $\gamma$
ミニブタ	↑	—	—	↑
サル	↑ (24hのみ)	—	—	↑
ヒト	↑↑	—	—	↑↑

表2 PHA 及び ConA 刺激によるサイトカイン産生の比較

で測定しました。各リンパ球の絶対数は、自動血球分析装置 (XT-2000iV, Sysmex) で測定した総リンパ球数に各比率を乗じることで算出しました。

**(2) T細胞依存性抗体産生(TDAR)検査**

Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) を単回筋肉内投与後、経時的に血清を採取して、KLHに特異的なIgM及びIgG抗体価をELISA法により測定しました。抗体価は、一定の吸光度 (1.0) を示す血清の希釈倍率で表しました。

**(3)マイトージェン反応性検査**

ヘパリン処理血液からバフィーコート法で白血球分画を分離し、培地で $1 \times 10^6$  cells/mLの濃度に調製しました。これを24穴プレート内でConcanavalin A (ConA)、Phytohemagglutinin (PHA) 又はLipopolysaccharide (LPS) (5  $\mu$ g/mL) とともに24又は72時間(サルのみ96時間) 培養 (37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>) し、上清中の各種サイトカインをELISA法により測定しました。

**【結果】**

(1) リンパ球サブセット検査：サルと比較して、B細胞が少なく、CD8<sup>+</sup>T細胞が多い傾向を示しました(図1)。

(2) TDAR検査：ミニブタのKLHに対する抗体産生能は、サルを用いた場合と同等であり、明確な種差は認められませんでした(図2)。

(3) マイトージェン反応性検査：LPS刺激によるIL-1 $\beta$ の産生において、ミニブタの方がサルやヒトよりも高い反応性を示しました(表1及び図3)。一方、PHAやConA刺激によるサイトカイン産生能は、ミニブタとサルとの間で明確な差は認められず、同等と考えられました(図3)。PHAやConA刺激に対する反応強度は、ヒトと動物間で差が認められましたが、サイトカイン産生パターンは類似していました(表2及び図3)。

**【まとめ】**

免疫に関する各種検査を行うことで、ミニブタにおける基礎的な免疫特性を把握することができました。今後は免疫系に影響を及ぼす薬剤を用いて、ミニブタを用いた免疫毒性評価法を検討していく予定です。今後も様々なニーズに対応できるように、さらなる研究に努めてまいります。ミニブタを用いた毒性試験に関してご意見、ご要望などがございましたら、ご連絡いただければ幸いです。

(原稿執筆/赤川 唯E-mail : akagawa.yui@ma.medience.co.jp)

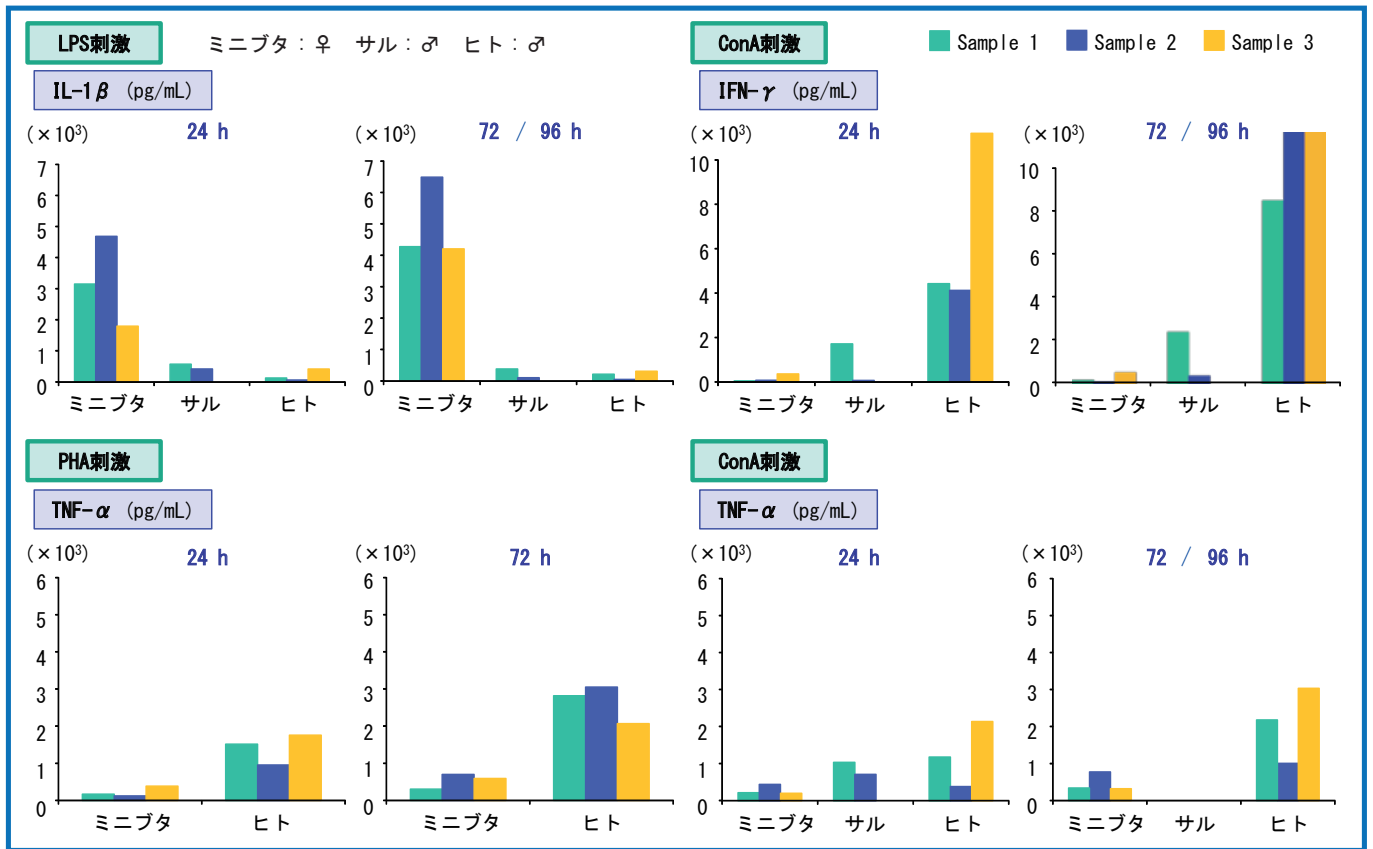


図3 ミニブタ、サル又はヒトにおけるマイトーゲン反応性サイトカイン産生

学会発表実績 (2015年9月～2016年3月)

【46th Annual Meeting on Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS)】

- Detection of hepatocarcinogens by combination of liver micronucleus assay and histopathological examination in 2-week or 4-week repeated dose studies / 濱田修一、他

【第22回 日本免疫毒性学会学術年会】

- Göttingen系ミニブタにおける基礎的な免疫反応の特徴 / 原田英樹、他

【日本薬物動態学会 第30回年会】

- Non-CYP薬物代謝酵素の阻害評価法バリデーション / 鳥居美佳子、他

【日本環境変異原学会 第44回大会】

- 2-acetylaminofluorene及び1,3-propane sultoneのPig-a/PIGRETアッセイによる評価: JEMS・MMS共同研究 / 志賀野美幸、他

【第8回 排尿障害モデル動物研究会】

- 小動物を用いた膀胱痛評価装置の考案・① / 水町涼治、他

【第32回 日本毒性病理学会総会及び学術集会】

- STP position paperに準じたイヌ脳の切り出し位置の検討 / 山田直明、他
- アムホテリシンB投与によるカニクイザルの核変化および水腫性変性を特徴とする心筋病変 / 小林亮介、他
- MRL/prマウスにおける小脳萎縮に関する病理組織学的検索 / 川迫一史、他

【日本安全性薬理研究会 第7回学術年会】

- Using artificial intelligence with deep convolutional neural networks, automatic classification of human iPSC cell-derived cardiomyocytes extracellular potential waveforms. (ディープコンボリュショナルニューラルネットワークによる人工知能を用いたヒトiPS細胞由来心筋細胞細胞外電位波形の自動分類) / 北村哲生、他
- Evaluation of pro-arrhythmic effects caused by prolonged exposure of a trafficking inhibitor and anti-cancer drugs using human iPSC cell-derived cardiomyocytes (ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた長時間曝露によるトラッキング阻害剤及び抗がん剤に関する催不整脈作用の評価) / 吉川公人、他
- Analysis of the cardiovascular system parameters at the time of frequent vomiting (嘔吐頻回発生時における循環器系パラメータの解析について) / 今泉真和、他

【第89回 日本薬理学会年会】

- Effects of drugs in an Imiquimod-induced psoriasis mice model (イミキモド誘発マウス乾癬モデルにおける各種薬剤の効果) / 山澤拓実、他
- Investigation of graft versus host disease model using a X-ray irradiation device in mice (X線照射装置を用いたGVHDモデル試験系の検証) / 緒里真一、他
- Evaluation of bladder pain in an acetic acid-induced cystitis animal model using a newly developed assessment system (新規開発膀胱痛評価システムを用いた酢酸誘発膀胱炎モデルにおける膀胱痛の評価法) / 森田枝美、他
- Study on the Evaluation System of Mesenchymal Stem Cells Transplantation using a Cerebral Infarction Model in Rats (ラット脳虚血モデルを用いた間葉系幹細胞移植による評価系の検討) / 田代貴士、他

【第15回 日本再生医療学会総会】

- 慢性心不全モデルラットに対する心筋細胞移植による心機能改善効果 / 榎原基嗣、他
- ノードマウス四塩化炭素誘発肝炎モデルの再生医療研究への有用性の検討 - Balb/cマウスとの比較 - / 林田尚之、他

投稿実績 (2015年9月～2016年3月)

【Journal of Toxicologic Pathology 28(4): 181-188, 2015】

Characteristics of structures and lesions of the eye in laboratory animals used in toxicity studies. / 渋谷一元 (日本生物科学研究所) / 大竹誠司、他

【Toxicologic Pathology 44(2): 226-232, 2016】

Spontaneous Age-related Lesions of the Kidney Fornices in Sprague-Dawley Rats / 友成由紀、他

【Experimental and Toxicologic Pathology 68(2-3): 191-196, 2016】

Histopathological and immunohistochemical characterization of spontaneous pituitary tumors in dwarfs derived from Wistar Hannover GALAS rats / 爰島洋子、他

【Mutation Research 800-801: 35-39, 2016】

Optimization of specimen preparation from formalin-fixed liver tissues for liver micronucleus assays: Hepatocyte staining with fluorescent dyes / 志賀野美幸、他

Topics  
1

## 第43回日本毒性学会学術年会ランチオンセミナー開催

2016年6月30日に名古屋市ウインクあいち第2会場にてランチオンセミナーを開催いたしました。演題はCJUG SENDチームリーダーとしてご活躍中の富士通株式会社 産業・流通システム事業本部 ソリューション事業部 製造ソリューション部ライフサイエンス担当の藤村義則様による「SEND運用に関する課題と対応 -スポンサー（申請者）とCROとの役割分担-」で、本年12月からFDA申請で義務化されるSEND電子申請について、最新情報のご提供とともに、現時点におけるSEND運用に関する課題について解説いただきました。また、本講演に引き続き、当社プロジェクトマネジメント統括部長の高橋より、当社のSEND対応状況についてご紹介いたしました。当社では本年12月からの義務化に先立って、FDAへのトライアル申請を予定しております。



Topics  
2

## 「再生医療等製品 GLP 適合確認書」取得（適合）のお知らせ

熊本研究所は、4月4日付で再生医療等製品GLPの「適合」確認書を取得いたしました。

当社は、*In vitro*毒性試験、*In vivo*毒性試験（一般毒性試験、動物を用いた造腫瘍性試験）並びにその他の試験（動物を用いない造腫瘍性試験=軟寒天コロニー形成試験）の全てをGLP適用試験として実施することが可能です。既に2013年より再生医療等製品を用いた「有効性評価試験」の実績を積み重ねており、「非臨床における有効性評価から安全性評価試験」まで、一貫したサービスをご提供いたします。



実施年度		2013	2014	2015	2016	合計
再生医療等製品試験実績合計		7	10	18	18	53
試験内訳	有効性（血管・下肢虚血）	2	1	0	0	3
	有効性（肝炎・肝線維化）	3	4	5	6	18
	有効性（自己免疫疾患）	2	1	1	2	6
	有効性（心筋梗塞）	0	3	2	2	7
	有効性（泌尿器系）	0	1	0	0	1
	有効性（血液）	0	0	1	0	1
	有効性（中枢・脳虚血）	0	0	1	0	1
	有効性（その他）	0	0	0	1	1
	動態（Alu-PCR測定）	0	0	3	2	5
	<i>in vivo</i> 毒性（造腫瘍）	0	0	1	2	3
	<i>in vivo</i> 毒性（ラット単回）	0	0	1	1	2
	その他（軟寒天コロニー形成試験）	0	0	2	1	3
	（特殊試験）筋肉障害	0	0	1	1	2

2016年7月現在実施中試験を含む

Topics  
3

## 平成28年熊本地震における熊本研究所の状況報告

4月に熊本・大分地方を襲った「平成28年熊本地震」は各所に甚大な被害を及ぼし、激甚災害の指定を受けながらも被災地は力強く復興に向け歩み出しています。当社熊本研究所も被災直後は災害対策本部を立ち上げ、対応に当たりました。幸い職員全員の無事が確認でき、ライフラインやサプライチェーンに問題はなく、試験施設も支障なく稼働を継続し、受託試験を一切中断させずに乗り切ることが出来ました。

その後、熊本研究所では、研究棟単位で震災に対する「機能証明作業計画書」に基づき、「試験施設及び飼育環境に関する事項」並びに「機器に関する事項」について正常機能を保証するための検証を行い、問題が無いことを確認いたしました。

今後もお客様に安心して試験をご依頼いただける体制の確保に努めてまいりますので、どうぞ宜しくお願いいたします。

## 株式会社LSIメディエンス 創薬支援事業本部

- ◆試験研究センター 鹿島研究所 〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1 ☎ 0479-46-2871 FAX 0479-46-2874
- ◆試験研究センター 熊本研究所 〒869-0425 熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 ☎ 0964-23-5111 FAX 0964-23-5122
- 【関東】第1営業部 第1グループ 〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号 THE KAITEKI ビル ☎ 03-5577-0807 FAX 03-5577-0857
- 【関西】第1営業部 第2グループ 〒541-0044 大阪府中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 ☎ 06-6204-8411 FAX 06-6204-8716

<http://www.medience.co.jp/>

株式会社LSIメディエンス 非臨床 News 第7号 2016年8月発行