

非臨床 News

第11号

はじめに 鹿島研究所長 和泉 宏幸 2

最新研究紹介

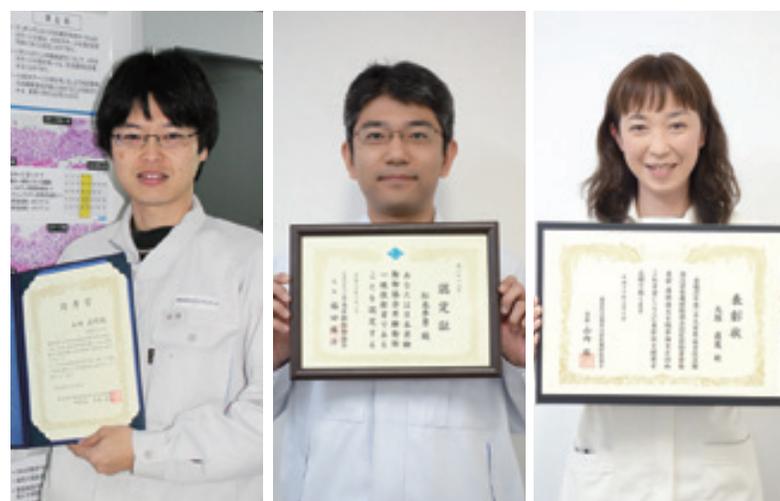
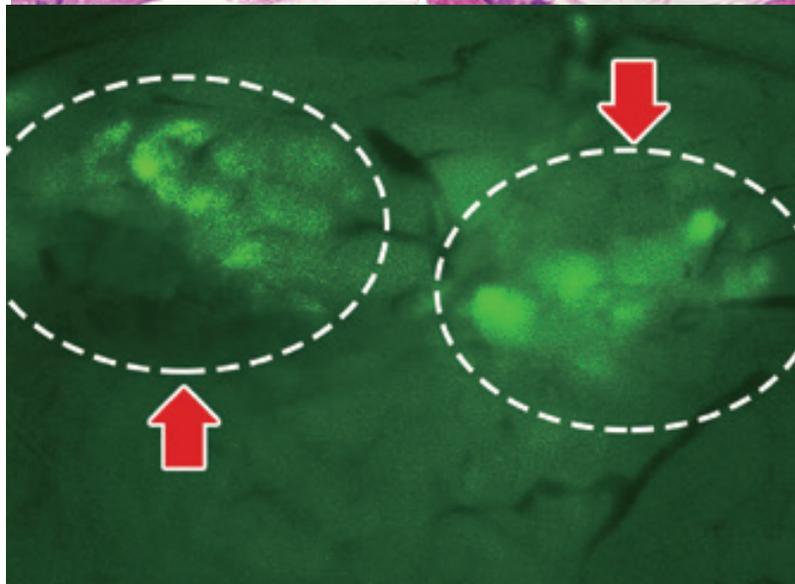
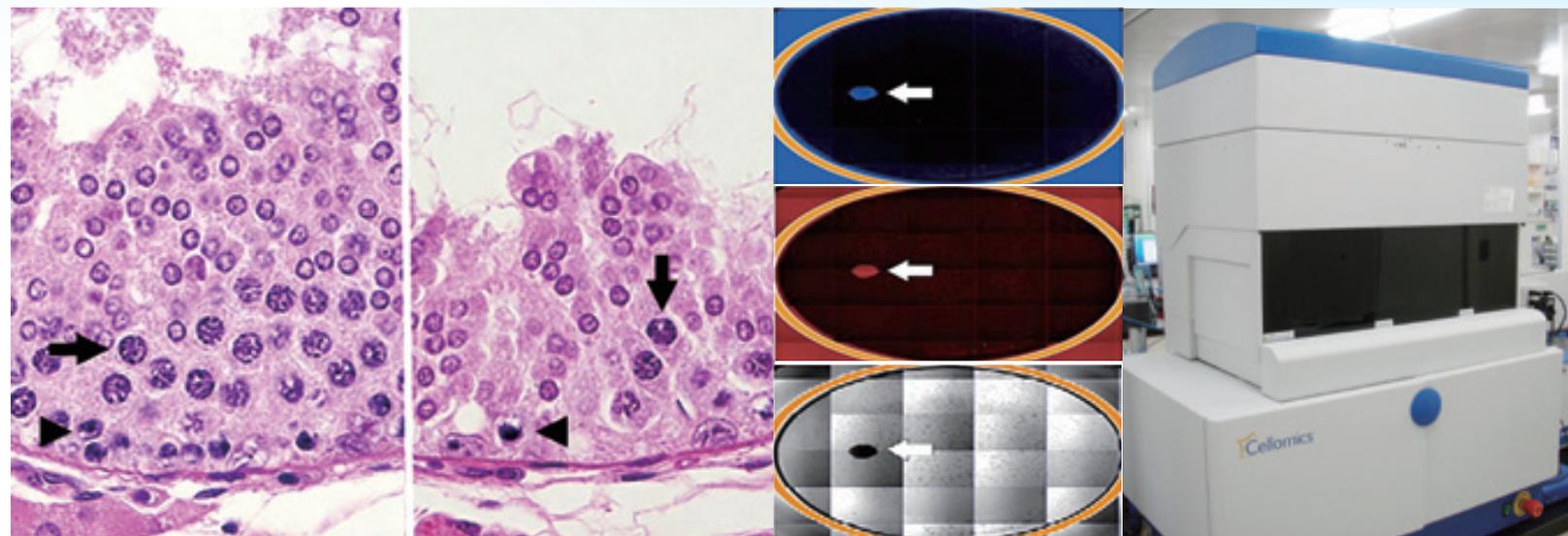
- ◆ デジタル軟寒天コロニー形成試験法 3
- ◆ ラット陰茎海綿体神経切除モデルを用いた性機能障害の評価系の検討 4
- ◆ テレメトリー法による覚醒動物における心収縮能の評価ーイヌ及びカニクイザルを用いた評価系ー 5
- ◆ Stereology: 病理検査の一手法として 6
- ◆ カニクイザルにおける IGRA 検査とツベルクリン反応検査の組み合わせによる潜在性結核の検出 7

学会発表実績 / 投稿実績 (2017年10月~2018年9月) 7

トピックス

1. ヒト iPS 心筋を用いた医薬品の致死性不整脈リスクに関する国際検証試験の成果発表 6
2. デジタル軟寒天コロニー形成試験法の国内独占実施権をヒューマンサイエンス振興財団から許諾 8
3. 第34回日本毒性病理学会優秀賞受賞 8
4. 「実験動物一級技術者」資格を取得 8
5. 安研協認定技術者の小論文にて「優秀賞」受賞 8

Nonclinical
Research
News



はじめに



鹿島研究所長
和泉 宏幸

2017年10月に鹿島研究所長に就任し、研究所長として初めてのご挨拶となります。「非臨床ニュース第11号」の発刊にあたり、鹿島研究所の紹介をさせていただきます。

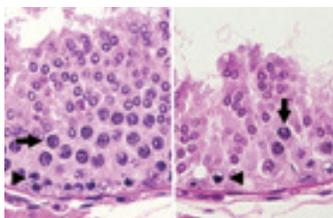
鹿島研究所は、医薬品・医療機器 GLP、化審法 GLP 等に適合した施設であり、各種安全性試験に加えて、薬物動態試験、TK/PK 試験等で数多くの実績を有しております。特に吸入暴露試験の設備及び技術は、国内でも有数であると自負しています。また、2013年からは医療機器や経皮吸収剤の評価に有用であるミニプタの安全性試験の受託を開始し、多くの実績を積み重ねております。新規技術の開発にも適宜取り組んでおり、その一つとして、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた医薬品の不整脈誘発リスク評価試験があり、この試験には自社開発した人工知能（深層学習）によるデータ解析も導入しております。我々は、いかなる場合もお客様のニーズに合った試験を提案し、信頼あるデータを提供させていただきます。

我々が各種試験を行う上で最も優先すべきことは、GLP 遵守はもちろんのこと、動物福祉でございます。鹿島研究所では、3R である Refinement（苦痛の軽減）、Replacement（代替法の利用）及び Reduction（動物利用数の削減）の概念のもと、動物にとってより良い飼育環境への改善を目指しております。また、定期的に自己点検を実施し、その評価を AAALAC International（国際実験動物ケア評価認証協会）に検証して頂いております。

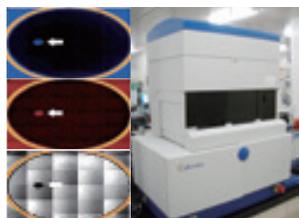
前年度におきましては、サルの結核感染及び GLP 逸脱事例（試験関係資料の紛失／不適切なデータ解析）の発生と皆様には多大なるご迷惑とご心配をお掛けしました。改めまして深くお詫び申し上げます。サル結核感染につきましては、従来のツベルクリン反応検査に加え、検出感度の高い IGRA 検査（結核菌感染の検査方法であるインターフェロンγ遊離試験）を取り入れることにより強固な防疫体制を確立しました。GLP 逸脱につきましては、セキュリティ強化、QC / QA 体制強化等の対策を講じるとともに、種々の対応を継続的に取り組んできた結果、医薬品 / 医療機器 GLP 適合確認書、化審法 GLP 基準適合試験施設確認書及び農薬 GLP 基準適合確認通知を頂くことができました。今後、このような事態が二度と生じることの無いよう、対策の徹底並びに風化防止に最大限努め、信頼回復に努めて参ります。

我々は、三菱ケミカルホールディングスグループの一員として、コンセプトである「KAITEKI」、すなわち「人、社会、そして地球の心地よさがずっと続いていくこと」を目指しています。このコンセプトのもと、非臨床試験、化審法試験等のアウトソーシング先である我々は、お客様に「信頼性の高いデータを速やかに提供する」ことを使命としています。所員一同この使命感を持って、皆様のご期待に添えるよう精一杯努力して参りますので、引き続きご指導とご鞭撻を賜ります様何卒宜しく願い申し上げます。

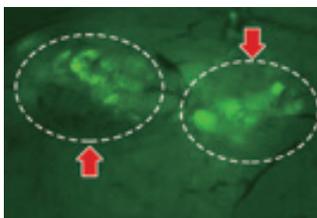
表紙写真紹介



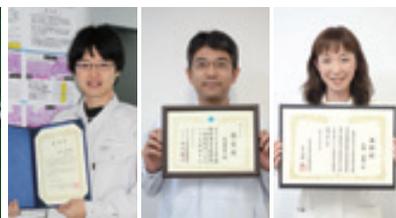
ゲッチンゲンミニプタの精細管



(左) デジタル軟着天コロナー形成試験で検出した 1000 万個の hMSC 中 1 個の HeLa 細胞、(右) 測定機器のアレイスキャン

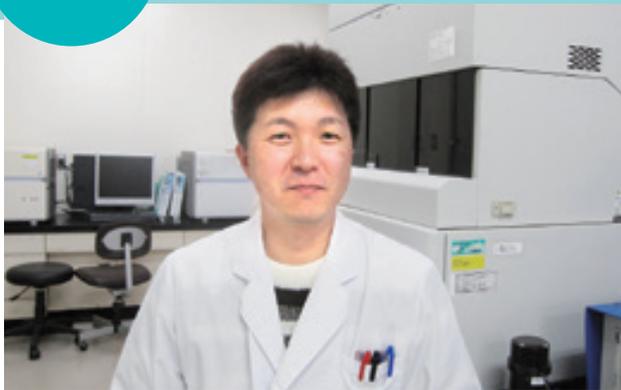


骨髄神経叢内の Fluoro Gold 陽性神経細胞 (↑緑色に輝くのが FG 陽性細胞)



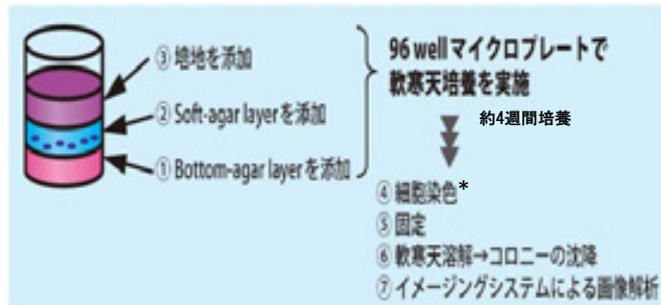
受賞及び資格を取得した研究員

デジタル軟寒天コロニー形成試験法



熊本研究所 山本 健一

【方法】



* : Hoechst33342 (核染色) 及び MitoTrackerRed CMXRos (ミトコンドリア染色) により細胞染色

従来の軟寒天コロニー形成試験と比べて1万倍高感度な手法(0.00001%混入細胞を検出)であるデジタル軟寒天コロニー形成試験が熊本研究所で受託可能となりましたので紹介します。

悪性形質転換細胞の特性のひとつである足場非依存性増殖能を利用する軟寒天コロニー形成試験は、正常細胞中に混在する悪性形質転換細胞を比較的短期間かつ簡便に評価することが可能であり、現在、再生医療等製品の安全性評価試験として用いられています。しかしながら、従来法では検出感が低く、形成された1個のコロニーを精度よく検出することは不可能でしたが、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤先生・草川先生*1により、従来法と比較して1万倍高感度なデジタル軟寒天コロニー形成試験法が開発されました。当該手法は、Hoechst33342(核染色)及びMitoTrackerRed CMXRos(ミトコンドリア染色)を用いてコロニーを染色し、イメージングシステムを利用した画像解析によるハイスループットかつ超高感度な手法となりました。

当社で、1000万個(1×10⁷ cells)のヒト間葉系幹細胞(hMSC)中にHeLa細胞を1個添加して、当該手法の感度検証を行いました。

その結果、8回試行したうち、6回において1000万個のhMSC中に存在する1個のHeLa細胞をコロニーとして検出できました。本結果は佐藤先生・草川先生の報告と同程度の検出率であり、0.00001%の混入細胞を検出できることが証明されました。

当該手法は、1億個以上の細胞を人体に投与することが想定される再生医療の安全性評価に必要とされる検出感度を達成する方法として初めて報告されたものであり、再生医療等製品の品質・安全性に大きく貢献できるものと期待されます。

今後更に背景データを蓄積し、お客様の様々なニーズにお応えしていきたいと考えています。

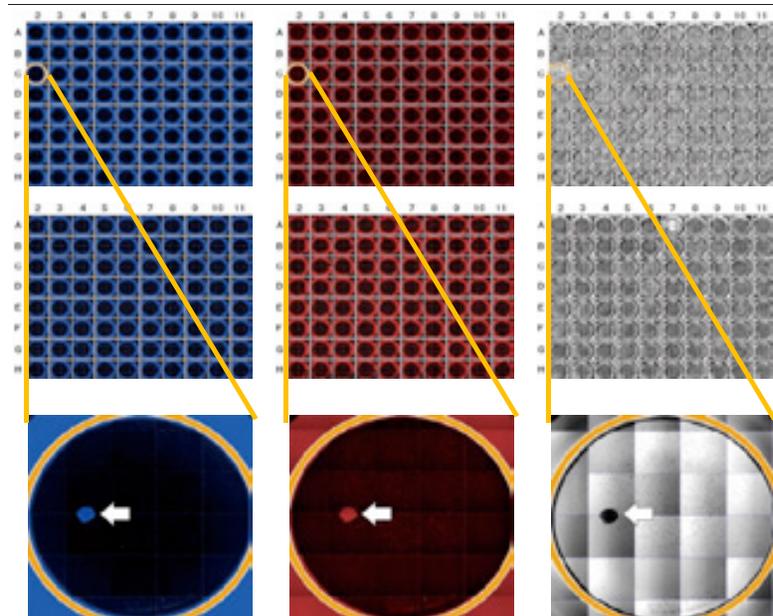
*1 : Kusakawa S *et al.* Ultra-sensitive detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products by digital analysis of soft agar colony formation. *Sci Rep.* 2015; 5: 17892.

(原稿執筆/山本 健一 E-mail: yamamoto.kenichi@mu.medience.co.jp)

【1×10⁷ 検出感度評価】

1個のHeLa細胞を含む1000万個のhMSCをプレート2枚(計160well)の軟寒天培地に播種

核染色画像 ミトコンドリア染色画像 明視野画像



核染色画像、ミトコンドリア染色画像、明視野画像で同位置(上段C2ウェル)にコロニーを検出

【確率分布】

< 1×10⁷ 検出感度評価を8回試行した結果 >

	Batch No.								平均	確率分布
	1	2	3	4	5	6	7	8		
コロニーが1個検出されたwell数	1	1	1	1	1	0	1	0	0.75	0.0047
コロニーが検出されなかったwell数	159	159	159	159	159	160	159	160	159.3	0.9956

8回試行したうち、6回において1000万個のhMSC中に存在する1個のHeLa細胞をコロニーとして検出

薬理

ラット陰茎海綿体神経切除モデルを用いた性機能障害の評価系の検討



熊本研究所
左から水町、森田、榊原研究員

【目的】

前立腺癌の手術を行う場合に問題になるのが男性機能の温存ですが、根治的前立腺全摘除術では、しばしば、陰茎海綿体神経の損傷が勃起障害の主な原因となります。これまでに神経温存術の開発が重ねられてきましたが、難易度が高く、新規治療法の開発が求められています。そこで当社は、神経再生法の検討を行うために、陰茎海綿体神経切除モデルに細胞移植を行い、生殖行動並びに神経機能の確認を行うことで、機能回復効果を検討しました。

【方法】（群構成：図1、スケジュール：図2）

(1) 移植細胞

妊娠17日のSD系ラット胎児由来心筋細胞及び皮膚細胞を用いました。

(2) モデル作製及び移植

SD系雄性ラットを用い、イソフルラン吸入麻酔下で、陰茎海綿体神経を約2 mm切除し、モデルを作製しました(左右同様に処置)。その後、胎児から採取した皮膚及び細切した心筋並びに心筋+素材Aを神経切除断端を被覆するように移植しました(図3)。

(3) 評価方法

①生殖行動の確認

陰茎海綿体神経切除術後2及び4週に、発情を確認した雌と雄をケージで同居させ、翌日からプラグの有無を確認しました(+又は-で表記)。

②神経機能の確認(術後4週)

イソフルラン吸入麻酔下で、陰茎海綿体神経切除部位より中枢側を双極型フック針電極を用いて電気刺激装置で刺激し、勃起の有無を確認しました。評価方法は、刺激に対する反応の度合いに応じ、-~++で示しました。

③神経再生の確認(術後4週)

陰茎海綿体神経の再生を確認するために Fluoro Gold (FG) を陰茎脚部に投与し、骨盤神経叢内のFG陽性神経細胞を観察しました。

【結果】

①生殖行動の確認：術後2及び4週において、無処置群の全例(+)に対し、切除群は全例(-)でした。移植群では、皮膚群及び心筋群は、術後2週では全例(-)であったのに対し、術後4週では、皮膚群5例中3例、心筋群5例中1例に(+)が認められました。心筋+素材A群では、唯一2週で2例中1例に(+)が認められ、4週では2例ともに(+)でした(図4)。

②神経機能の確認：術後4週において、無処置群は、電気刺激による勃起が(+)~(+++)と全例に認められたのに対し、切除群では、全例(-)でした。移植群では、皮膚群5例中4例、心筋群5例中2例に(+)が認められ、心筋+素材A群では、2例ともにそれぞれ(+)及び(++)が認められました(図5)。

③神経再生の確認：神経再生の確認は、切除群及び機能回復が認めら

れた代表例について行いました。切除群では、骨盤神経叢内のFG陽性神経細胞は認められませんでした。神経機能の回復が確認された動物では、骨盤神経叢内にFG陽性神経細胞が認められました(図6)。

【まとめ】

皮膚細胞移植では、性機能の大きな回復がみられました。心筋細胞移植では、足場材とともに移植することで、より確実な性機能の回復がみられました。これらのことから、陰茎海綿体神経切除モデルを用いて性機能不全の回復を評価することが可能となりました。

(原稿執筆/森田 枝美 E-mail : morita.emi@ms.medience.co.jp)

図1 群構成

試験群	神経切除	移植細胞	匹数
無処置群	無	無	5
切除群	切除	無	5
皮膚群	切除	胎児1匹分の外皮	5
心筋群	切除	胎児心臓10個を細切	5
心筋+素材A群	切除	胎児心臓10個を細切し、素材Aに塗布	2

図2 スケジュール



図3 陰茎海綿体神経の切除位置

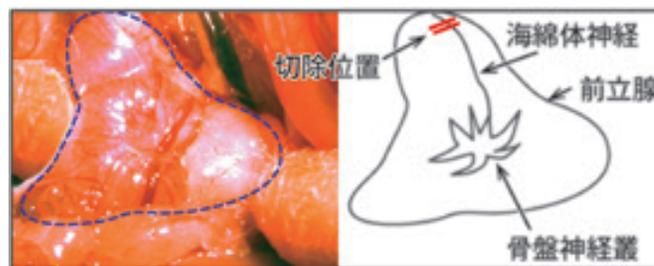


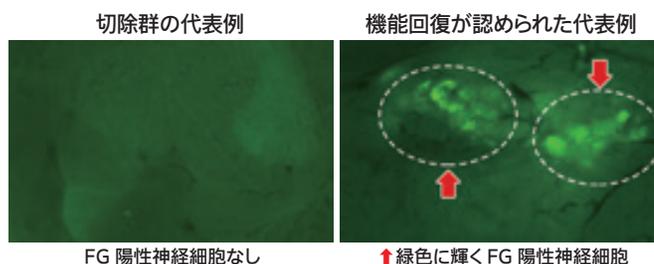
図4 生殖行動の確認(プラグ確認)

	2W		4W	
	-	+	-	+
無処置群	5/5	5/5	0	3
切除群	0/5	0/5	5	0
皮膚群	0/5	3/5	1	4
心筋群	0/5	1/5	3	2
心筋+素材A群	1/2	2/2	0	1

図5 神経機能の確認(勃起反応の確認)

	4W			
	-	+	++	+++
無処置群	0	3	1	1
切除群	5	0	0	0
皮膚群	1	4	0	0
心筋群	3	2	0	0
心筋+素材A群	0	1	1	0

図6 神経再生の確認(骨盤神経叢内のFG陽性神経細胞の確認)



テレメトリー法による覚醒動物における心収縮能の評価 —イヌ及びカニクイザルを用いた評価系—



熊本研究所
左から今泉グループリーダー、佐々木研究員

[目的]

安全性薬理試験では、テレメトリー法により無麻酔無拘束下で大動脈圧の測定を行い、血圧及び心拍数の変動評価を行います。心臓左室内圧 (LVP) や心収縮力 (LVdP/dtmax) などの心収縮能を測定する方法は、これまで麻酔下で測定を行うカテーテル法しかありませんでした。しかし、近年は、循環器評価において心臓機能の評価も重要視されてきており、安全性薬理試験における in vivo 試験は無麻酔動物を使用することが望ましいとされています。このような背景の中、当社は、大動脈圧に加え、無麻酔無拘束下で心臓左室内圧及び心収縮力を計測する評価系をイヌ及びサルで構築し、受託試験を実施しています。今回、測定方法の紹介及び無麻酔無拘束サルを用いた陽性対照薬投与による変力作用の結果を報告します。

[方法]

体重4～6kgの雄性カニクイザルを用い、ケタミン・キシラジン混合注射液の筋肉内投与にて麻酔導入を行い、イソフルラン、笑気及び酸素混合吸入にて麻酔維持し、人工呼吸器下にてテレメトリー送信器の血圧センサーを大腿動脈及び心臓左室内に留置し、心電図電極を心外膜に縫着しました。

実験1では、術後5週間において、1週間隔で各パラメータを24時間以上測定し、術後回復期間の変化を確認しました。実験2では、陽性対照薬として強心薬のPimobendan (CaセンサーとPDE3阻害の作用機序をもつハイブリット薬) を投与し、変力作用の確認を行いました。実験3では、Ca拮抗薬のNifedipine (抗狭心症及び降圧作用をもつ) による変力作用の確認を行いました。

解析項目：血圧(mmHg)、心拍数(beats/min)、左室内圧(mmHg) 及び心収縮力(mmHg/sec)

解析ソフト：NOTOCORD・HEM (Data Sciences International)
テレメトリー送信機：TL11M3-D70-PCTP (Data Sciences International)

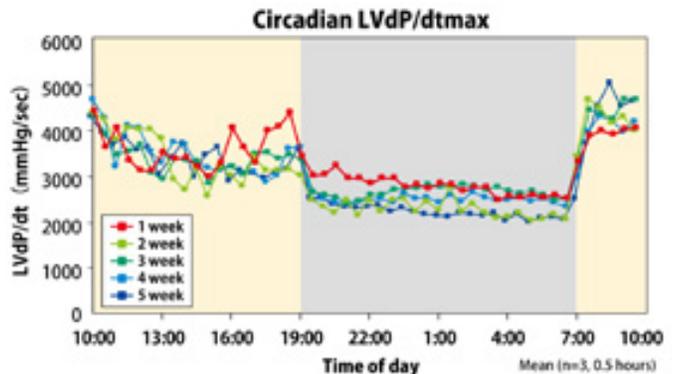
[結果]

実験1では、心拍数及び平均血圧はテレメトリー手術後1週間に高値を示しましたが、術後2週目以降は低下し、安定しました。術後1～5週間の心拍数、平均血圧及び心収縮能の日内変動パターンに違いは認められませんでした。実験2では、Pimobendan投与による心機能の亢進を捉えることができました。実験3では、Nifedipine投与により、麻酔下では50 µg/kgで心機能が抑制されましたが、無麻酔無拘束下では500 µg/kgでも心機能に変化は認められませんでした。

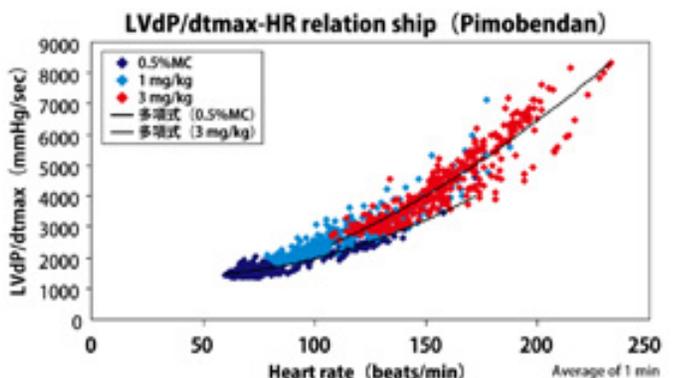
[まとめ]

当社では、呼吸・肺機能評価システムWhole Body Plethysmographを用いて大動物の呼吸機能を測定する大動物専用呼吸チャンバーを独自開発しており、これに循環テレメトリー法を合わせることで同時に呼吸及び心・循環器機能の測定が可能です。今後もお客様のご要望にお応えできるよう更なる技術開発並びに技術向上に努めていきます。

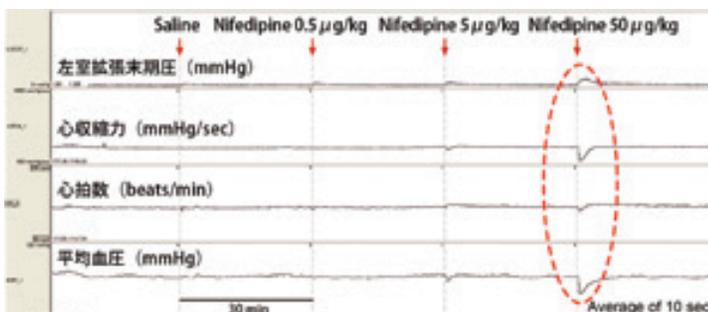
(原稿執筆/佐々木 一暁 E-mail : sasaki.kazuaki@mr.medience.co.jp)



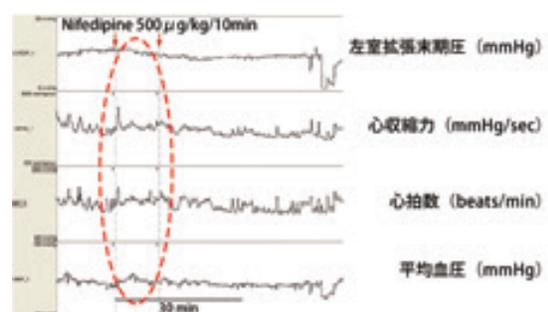
実験1 術後の心収縮力の変化
明期に心収縮力が高く、暗期に心収縮力が低い



実験2 Pimobendan 投与時の心収縮力と心拍数の相関
用量依存的に心収縮力及び心拍数の亢進が認められた



実験3-① Nifedipine 投与時 (i.v.) の心機能変化 (麻酔下)
心収縮力及び平均血圧の抑制が確認された



実験3-② Nifedipine 投与時 (i.v.) の心機能変化 (無麻酔無拘束下)
心収縮力及び平均血圧に大きな変化は認められなかった

病理

Stereology：病理検査の一手法として



鹿島研究所
後列左から大保、佐々木、武内研究員
前列左から中園、小林、木下、野口研究員

Stereologyは、検査対象器官全体における細胞や組織構造の数、長さ、表面積、容積を、三次元的、絶対的な概算値として捉える手法です。病理組織検査では検出しにくい細胞数の変化などの解析に向いており、二次元的な組織形態計測（以下形態計測）よりも正確な数値を求めることができます。解析対象としては、ニューロンの数や大きさ、腎糸球体の容量や細胞数、肺胞の数や表面積、膵島 α ・ β 細胞の数や容積、骨梁における骨細胞数、精巣ライディッヒ細胞数など様々です*1。

Stereologyは形態計測に比べ、様々なバイアスを最小化できるという利点があります。形態計測では、組織の1断面（標本）を評価する、更にはその標本から評価視野を選択することによるサンプリングバイアスや、ホルマリン固定・パラフィン包埋に起因する組織収縮などのバイアスがかかります。また、目的となる細胞／組織の大きさ、形、方向性、分布性によっては、過大あるいは過小評価を行ってしまう危険性が高まります。Stereologyには、これらバイアスを最小化するための手法が組み込まれています。具体的には、systematic uniform random sampling (SURS) と呼ばれる手法として、切り出しや薄切時には組織全体から一

定間隔の複数断面を得て組織標本作製します。また、標本からの解析視野選択方法や、解析目的に応じた‘probe’の選択などにより、バイアスを小さくする工夫がなされています。

現在、細胞／組織の定量的データとして、形態計測では不十分とされ、Stereologyが求められる場面が増えてきているようです。興味深いことに、Stereologyと形態計測では、対照群と投与群との比較において逆の結果を示すケースがあります*2。例えば精巣の形態計測において、標本作製時の組織収縮率が対照群に比べ投与群で高かったために、投与群のライディッヒ細胞数が過大評価され対照群と差がつかなかった、との報告があります。いくつかの学会からは、すでに報告された形態計測の一部のデータについて注意を促す動きもあるようです。

Stereologyでは概算値の精度を上げるため、各解析の特性に適した剖検時の採材方法や標本作製方法を検討する必要があります。また、実際の解析ではスライド標本や組織／電顕写真を観察しながら細胞／組織のカウントや計測を行うこととなりますが、客観的で適切な判断基準を定めることが重要となります。当社では今までの経験から、Stereologyを実際に行うための、これら標本作製方法や解析基準設定などに関するアドバイスが可能です。更に、組織標本観察や従来の形態計測に精通したPathologistが試験全体に関与することで、Stereologyの質を著しく向上させることができると考えています。今後一層の経験を重ね、精度の高いデータ及び解析の提供に努めていきます。

* 1：Veterinary Pathology 54:358-368, 2017. Practical Stereology Applications for the Pathologist / Danielle L. Brown.

* 2: Journal of Toxicologic Pathology 30:183-191, 2017. Bias in image analysis and its solution: unbiased stereology / Danielle L. Brown.

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



ヒト iPS 心筋を用いた医薬品の致死性不整脈リスクに関する国際検証試験の成果発表

医薬品の深刻な副作用の一つであるヒト致死性不整脈に対して、医薬品ガイドライン (ICH57B, ICH14) が定められています。両ガイドラインは2005年に制定されて以来、ヒト致死性不整脈のない安全な医薬品開発に貢献してきました。一方、この領域の研究開発の進歩は目覚ましく、従来法の課題の克服や従来法の更なる改善が期待されました。このような中、2013年からComprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA)研究プログラムが立ち上がり、致死性不整脈リスクを作用機序に基づいて評価する方向で研究が始まりました (<http://cipaproject.org>)。CiPA研究を構成する試験種の一つとしてヒトiPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いた細胞外電位測定法があります。当社は2009年以来、この手法を用いた致死性不整脈リ

スク評価系の技術開発に取り組み、今回、国立医薬品食品衛生研究所が主催するAMEDプログラム (JICSA) に研究協力施設として参加し、2016年に日米欧の施設が実施した国際検証試験にデータ提供を行いました。得られた研究成果は昨年Cell Reports誌に発表されました*1。現在これらの成果から、ICH57B改訂に向けた本格的な議論が始まっています。

* 1：Cell Reports 24:3582-3592, 2018. International multisite study of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for drug proarrhythmic potential assessment/Ksenia Blinova et al.

(原稿執筆/長田 智治 E-mail: osada.tomoharu@mg.medience.co.jp)

安全性

カニクイザルにおける IGRA 検査とツベルクリン反応検査の組み合わせによる潜在性結核の検出



鹿島研究所
後列左から小倉、作田研究員、佐久間選任獣医師
前列左から山田、比毛研究員

当社では入荷前に実施されるツベルクリン反応検査（以下ツ反）で陰性のサルを購入しています。ツ反は、国際的に結核検査のゴールドスタンダードとされていますが、一部のサルにツ反に対する反応性に乏しい潜在性結核等の疾患が存在するため、IGRA検査や抗体価測定が推奨されてきています。これらを受け当社では、偶然発見した潜在性結核のサルを用い自主検疫時のツ反についてごくわずかな反応を疑陽性として

判定するように基準を変更し、更にこれを補う手段としてIGRA検査を導入したことで、潜在性結核を捉えることが可能となりました。

IGRA検査は、血液中のTリンパ球を結核菌特異抗原で刺激し、産生されたIFN- γ の量を測定することで結核感染の有無を検出します。ヒトの診断ではIFN- γ 測定にELISA法が用いられていますが、交差性や検出感度の問題からサルでの測定には適していません。当社では、IFN- γ 測定を高感度なECL法に改良することでサルにおける結核診断を可能としました。また、改良IGRA検査で疑陽性以上と判定されたサルについては、病理学的検査やPCR検査でも結核に感染していることが確認され、改良IGRA検査法の有効性が証明されました。

現在では、改良IGRA検査と自社基準のツ反を組み合わせた検査体制を確立し、潜在性を含む結核感染動物の正確な診断が可能となり、潜在性結核における休眠状態の結核菌の再燃による結核発症の可能性は限りなく低くなっています。

今後この防疫体制を維持、強化し、安心を提供していきます。
(原稿執筆/作田 直道)

E-mail: sakuta.naomichi@mx.medience.co.jp)

学会発表実績 (2017年10月～2018年9月)

【日本環境変異原学会 第46回大会 (2017年)】

- ラット骨髄小核試験において、絶食は骨髄中の幼若赤血球率に影響を及ぼさない/藤本透、他
- アミノ酸の個別添加と混合添加における Ames 試験結果の比較/青木崇史、他
- In vivo-in vitro マウス肺小核試験を用いたカーボンナノチューブの in vivo 遺伝毒性評価/高沢博修、他
- TK6 細胞を用いる in vitro 小核試験における異数性誘発物質検出力の評価/田中亜矢子、他
- ホルマリン固定法を用いた肝臓小核試験法の評価/志賀野美幸、他

【第5回 TR 推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会 (2017年)】

- 深層学習を用いたヒト iPS 心筋による不整脈予測の自動解析/北村哲生、長田智治、他

【第32回 日本薬物動態学会 (2017年)】

- Pharmacokinetics of diisononyl phthalate (DINP) in humanized liver mice /後藤優知、他

【第9回 排尿障害モデル動物研究会 (2017年)】

- 完全脊髄損傷モデルラットにおける細胞移植による排尿機能および後肢運動機能の改善/森田枝美、他

【第34回 日本毒性病理学会 (2018年)】

- ゲッチンゲンミニマタにおける精巣毒性評価のための精子形成サイクルステージ分類/山田直明、他 ※優秀賞を受賞しました。
- Wistar Hannover ラット胸腺の増殖性病変における免疫組織学的特徴/友成由紀、他
- ビーグル犬の舌下腺腺房細胞にみられた硝子滴を伴う水腫変性/押方孝文、他

【第37回 実験動物病理標本交見会】

- カニクイザルの肺・気管支・肺門部リンパ節/山田直明、他

【第17回 日本再生医療学会 (2018年)】

- 完全脊髄損傷モデルラットにおける細胞移植および後肢屈伸運動による後肢運動機能と排尿機能の改善/榊原基嗣、他
- デジタル軟寒天コロニー形成試験法の感度検証/山本健一、他
- NOG マウスおよび NSG マウスの背景データ/飯田真志、他

【平成30年度 日本環境変異原学会 公開シンポジウム】

- ホルマリン固定肝臓を用いた小核試験/志賀野美幸

【第91回 日本薬理学会 (2018年) / 第18回 国際薬理学・臨床薬理学会議】

- The Effect of the Immunosuppressive Agent on Scleroderma in a Graft Versus Host Disease (GVHD) Model Using an X-ray Irradiation Device in Mice /細井紫絹、他
- Examination of measurement of cytokines in an Imiquimod-induced psoriasis mice model /山澤拓実、他
- The measurement of temporal changes in plasma glucose concentration

and energy consumption with respiratory and metabolism analysis system for animals and continuous glucose monitoring system /緒里真一、他

- Evaluation of tumor infiltrating lymphocyte (TIL) using CT26WT-bearing mice model /常住真一郎、他

【第45回 日本毒性学会学術年会 (2018年)】

- マイクロサンプリングの導入に関する国内 CRO の取り組み/岩井淳
- ラットを用いた反復投与毒性試験における毒性評価及び薬物動態に及ぼすマイクロサンプリング法の影響/赤川唯、他
- ラット尿中腎障害バイオマーカーの安定性に関する報告/作田直道、他
- 複数の動物実験代替法を用いた毒物劇物の判定の検討/財前絹子、他
- 実用化段階にある新しい in vivo 試験/濱田修一、他

【第25回 日本排尿機能学会 (2018年)】

- ラット陰莖海綿体神経切除モデルを用いた性機能障害の評価系の検討/森田枝美、他

- イヌを用いた内肛門括約筋運動測定モデルの検討/佐々木一暁、他

【第52回 日本実験動物技術者協会総会 (2018年)】

- サルの潜在性結核感染発見のための新たな検査法の開発/小倉宏之、他
- サルの結核アウトブレイクについて/佐久間善仁、他

投稿実績 (～2018年9月)

【Mutation Research 811: 75-79, 2016】

- Results of rat Pig-a/PIGRET assay with a single dose regimen of 1,3-propane sultone and 2-acetyl aminofluorene /志賀野美幸、他

【Journal of Toxicologic Pathology 30: 275-282, 2017】

- Two types of deposits, hyaline droplets and eosinophilic bodies, associated with α_2 -globulin accumulation in the rat kidney /浜村政夫、他

【Journal of Veterinary Medical Science 79(2): 255-257, 2017】

- Lymphocytic adrenal medullitis and lymphocytic thyroiditis in a laboratory beagle dog /土居卓也、他

【Veterinary Pathology 55(1): 173-176, 2018】

- Relationship Between Immunoglobulin Deposition and Early Lesions of Progressive Glomerulonephropathy in Young Common Marmosets /山田直明、他

【J Pharmacol Toxicol Methods 75: 17-26, 2015】

- Improvement of acquisition and analysis methods in multi-electrode array experiments with iPS cell-derived cardiomyocytes /朝倉圭一 (日本新薬株式会社)、長田智治、他

【PLOS ONE 11:e0167348, 2016】

- Electrophysiological Characteristics of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes for the Assessment of Drug-Induced Proarrhythmic Potential /山本渉 (帝人ファーマ株式会社)、長田智治、他

【Journal of Pharmacological Toxicology Methods 84: 111-127 (2017)】

- A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes /安藤博之 (小野薬品工業株式会社)、長田智治、他

