

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

生体情報の統合的評価を基盤とした
急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発--
(25KD1003)

令和 7 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋祐次

令和 7 (2026) 年 3 月

研究報告書目次

I. 総括報告書

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究

－人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発－

高橋 祐次 2

II. 分担研究報告書

1. 生体情報取得システムの開発及び研究統括

高橋 祐次 14

2. 急性毒性試験の発現機序解析

齊藤 洋克 22

3. 画像情報を用いた行動解析研究

鈴木 敬久 27

4. 異常値の検出と統合評価システムの開発

相崎 健一 35

5. 脳波解析による急性毒性発現の予測

鈴木 郁郎 41

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 倫理審査等報告書の写し

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

生体情報の統合的評価を基盤とした
急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発--
(25KD1003)

令和 7 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋祐次

令和 7 (2026) 年 3 月

研究報告書目次

I. 総括報告書

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究

－人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発－

高橋 祐次 2

II. 分担研究報告書

1. 生体情報取得システムの開発及び研究統括

高橋 祐次 14

2. 急性毒性試験の発現機序解析

齊藤 洋克 22

3. 画像情報を用いた行動解析研究

鈴木 敬久 27

4. 異常値の検出と統合評価システムの開発

相崎 健一 35

5. 脳波解析による急性毒性発現の予測

鈴木 郁郎 41

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 倫理審査等報告書の写し

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
総括報告書

研究代表者 高橋祐次

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
毒性部 動物管理室 室長

研究要旨

本研究の目的は、急性毒性試験において「人の中毒事例に有益な情報」を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築をおこなう。これを基盤として、死亡に替わる客観的なエンドポイント、すなわち「死亡予測」により 3Rs を充足する試験法を開発することである。具体的には、先行研究にて開発した生体情報(脳波、心電図、行動、体温)を定量的に捉えるシステムおよび解析方法を開発すること、並びに、遺伝子発現変動解析によって明らかとなった毒性発現機序について物証を基に人への外挿性を考察する。

現在、先行研究で独自に開発した脳波・心電図を取得するトランスミッターを用いて脳波および心電図を測定している。また、生体情報を統合して死亡予測を行うため、すべてのデータの時間軸を同期させる必要がある。そこで、これまで異なるアプリケーションにより取得した生体情報を、統合し時間軸を揃えて連続的に同時測定・記録する実験支援プログラム(ToxQb)の開発に着手した。ToxQb は、マルチカメラ(熱画像 1 画面、可視画像 3 画面)、脳波および心電図を一つの画面に表示し、実験条件と共に保存する仕様として構築した。急性毒性試験の発現機序解析では、先行研究でテトロドトキシン(TTX)を投与したマウスの脳サンプルを用い、各種神経マーカーおよびストレス応答や神経炎症に関わるタンパク質の組み合わせによる免疫染色条件の検討を進めた。TTX 投与 24 時間後の高用量群において、海馬の一部領域で MAP2 陽性構造の配列変化を示唆する像が観察された。本所見は定性的・探索的なものであり、MAP2 単独で急性毒性発現機序や神経変性を結論づけるものではないが、急性毒性に伴う中枢神経系組織応答を捉える候補所見となり得る。

画像情報を用いた行動解析研究において、マルチモーダル観測系、DeepLabCut を基幹とする AI 行動解析パイプライン、極座標 (r, θ) 変換による定量指標算出アルゴリズム、および LLM を活用した AI 駆動開発体制を構築した。磁界バーストばく露の予備実験において、ばく露時刻を境とする鼻先軌跡の不連続な変化をフレーム単位で定量検出し、化学物質誘発性の行動異常の検出可能性が示唆された。本成果は班全体の統合的評価システムにおける行動データ供給基盤と位置づけられる。

異常値の検出と統合評価システムの開発では、先行研究で開発した MatrixProfile による異常値検出方法の性能向上を図り最新の Python 環境でも実行できるようになったことから、ToxQb に統合する方法について検討を進めている。

脳波解析による急性毒性発現の予測では、検体を投与したラットの脳波パワースペクトル密度、及び独自に開発した手法であるバースト解析をもちいて検討しているが、データの個体差と、脳波に混入するアーチファクトの取り扱いが課題となっている。そのため、ラット急性脳スライスをを用いた MEA 計測を実施し、脳波解析と同手法での評価を実施した結果、先行研究の脳波解析と同様に化合物投与による変化が捉えられ、先行研究で CNT-Y を用いて計測されたデータが確かに脳由来であることが示されるとともに、構築した解析手法の有効性が示された。

今年度得られた研究成果を基盤として、今後、ToxQb で得られた多次元データを用いて、オフライン解析により死亡・重篤転帰の予測モデルを構築する。その成果を ToxQb に組み込み、オンラインにて急性毒性試験における致死性の予測と早期安楽死判断を可能とする実験支援システムの開発を進める計画である。

研究分担者

齊藤洋克	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 第三室 主任研究官
鈴木敬久	東京都立大学 システムデザイン学部 情報科学科 教授
相崎健一	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 第一室 室長
鈴木郁郎	東北工業大学大学院 工学研究科電子工学専攻 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、急性毒性試験において、人の中毒事例に有益な情報を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築をおこない、これを基盤として、死亡に替わる客観的なエンドポイント、すなわち「死亡予測」により、3Rs を充足する試験法を開発することである。

急性毒性試験 (Acute Toxicity Study: ATS) は毒性発現の究極である「死亡」をエンドポイントとしており、供試動物群の 50% を死亡させる半数致死量 (LD50) は、毒性強度を共通の指標で示せる利便性から、国内では毒物・劇物の指定、国際的には GHS として化学物質の「分類と表示」に利用されている。ATS は化学物質の管理において重要な役割を果たす一方で、動物福祉や科学的有効性の観点から批判され (Zbinden 1981)、多くの動物を用いる TG401 は 2002 年に廃止、動物数を削減した代替法が採択された。しかし依然として「死亡 (TG423、TG425)」がエンドポイントであることから動物福祉の観点からの批判は終息していない。さらに、急性毒性試験の欠陥は死因や標的臓器を考慮しないため「人の中毒事例に有益な情報」が得られないことである (Robinson 2009)。細胞毒性を指標とする Replacement がガイダンス (GD129) として採用されているが、LD50 > 2,000 mg/kg のみを判定するデザインであり、難溶性物質、代謝活性化、臓器特異的な毒性評価に対応できない。

先行研究において急性毒性試験で汎用されるラットを対象に先端素材を用いた低侵襲性、簡便な方法による心電図と脳波の測定を可能とした (Taquahashi et al., 2022)。モデル化合物を投与した動物から取得した心電図に異常値を検出する手法の検討を行い (Taquahashi & Aisaki et al., 2024)、独自のアプリケーションソフトウェアを開発した。脳波については特許取得済の独自の解析手法を適用し神経毒性予測の可能性を示した。また、海馬、肝臓を対象とした網羅的遺伝子発現変動解析により、急性毒性発現機序の一端を明らかにした。本研究では、これらの成果を基盤に、画像情報を用いた行動解析を加えて生体情報の統合的評価により急性毒性試験における死亡予測を行うことを目標としている。これにより、人健康影響を把握すると共に動物福祉を充足する急性毒性試験代替法の開発を目指す。

B. 研究方法

B-1 生体情報取得システムの開発 (高橋)

先行研究において、ラットを対象として生体情報を取得する装置の開発を進めてきた。具体的には、赤外線カメラによる体温測定、USB カメラによる動き、そして、先端素材であるカーボンナノチューブヤーン (Neura 株式会社、CNT-Y) を表面電極として用い、独自開発のトランスミッターと組み合わせた、簡易、かつ侵襲性が低い脳波 (EEG)、心電図 (ECG) 測定装置の開発を進めてきた (Taquahashi et al., 2022)。しかしながら、各生体情報は異なる独立したプログラムで記録しているため時間軸を揃えた情報となっていない。統合的評価のためには、データを同一の時間軸上で取得する必要があるため、生体情報統合取得ソフトウェア ToxQb (トックスキューブ) の開発に着手した。また、トランスミッターについては、動物への負荷をより軽減するため、背部の部品を廃し、頭部のみで完結する新型トランスミッターの開発を進めている。

B-2 急性毒性試験の発現機序解析 (齊藤洋克)

先行研究において、脳、肝、腎を対象とした網羅

的遺伝子発現変動解析により急性毒性発現機序に関わる情報が得られたことから、関連するストレス応答や炎症に関わるタンパク質やサイトカイン等について、免疫染色等を用いて解析し、それら物証を基にヒトへの外挿性を考察する研究を進めている。今年度は、その先行研究で得られた、フグ毒として知られるテトロドトキシン(tetrodotoxin, TTX)を単回経口投与した C57BL/6J マウス(12 週齢)の脳サンプルを用いた、各種神経マーカーとストレス応答、神経炎症に関わるタンパク質の組み合わせによる免疫染色条件の検討を行った。

B-3 画像情報を用いた行動解析研究(鈴木敬久)

本年度は以下の方法を採用した。(1) 赤外線サーモグラフィおよび高解像度可視光線カメラによるマルチモーダル観測系の構築に着手し、初期の検討として円形ケージを可視光線カメラにより上方から俯瞰する配置とした。(2) 行動解析の基幹技術として深層学習に基づく姿勢推定ツール DeepLabCut (Mathis et al., 2018)を採用し、マウスの鼻先・両耳の 3 点を追跡対象とする ResNet-50 ベース転移学習モデルを 9 段階のパイプラインで構築した。(3) 出力座標時系列から、円形ケージ中心を原点とする極座標 (r, θ) への変換、ならびに並進速度・角速度を算出するアルゴリズムを実装した。(4) システムの検出感度を独立に評価するため、研究分担者の研究室で別途実施した磁界バーストばく露実験動画(非ばく露 1 例、ばく露 2 例:ばく露時刻 $t = 2.25$ 秒および 2.34 秒)を予備実験として解析した。(5) 開発効率化のため、大規模言語モデル(LLM)を開発パートナーとする AI 駆動開発体制を導入した。

B-4 異常値の検出と統合評価システムの開発(相崎健一)

AI 学習に利用可能な急性毒性関連の生体情報が不足していることから、先行研究では心電図を対象に数学的手法による異常値検知システムを構築した。本研究では、これを発展させるとともに、生体情報の統合的評価システムの開発に向けた要件定義と検討を進めた。

評価用データとしては、血圧、SpO₂、心電図などの時系列データを想定し、本分担研究では、研究代表者らが独自開発したカーボンナノチューブヤーン表面電極センサーにより取得した心電図(ECG)データを用いた。

異常検知アルゴリズムの実装には、関連ライブラリーが充実している Python 3.12.10 を使用し、データ処理に Numpy および Pandas、可視化に Matplotlib を用いた。また、Matrix Profile アルゴリズムについては、従来の matrixprofile に代えて stumpy を導入した。さらに、Python スクリプトのカプセル化や高速計算プログラムの開発環境として Delphi を使用した。

計算精度については、必要に応じて Excel および R 言語で検証し、浮動小数点誤差を超える乖離がないことを確認した。

B-5 脳波解析による急性毒性発現の予測(鈴木郁郎)

先行研究において、CNT-Y を用いて計測されたラット脳波測定データについて、パワースペクトル密度(Power Spectral Density: PSD)、及び独自に開発した手法であるバースト解析により、化合物投与による脳波信号の変化を捉えることができた。しかしながら、データの個体差、脳波に混入するアーチファクトの取扱いが課題となっている。本研究ではラット急性脳スライスの Microelectrode array(MEA)計測においても同様の解析手法で化合物投与による変化が認められるかを検証した。ラット急性脳スライスを MEA 上に設置し、人工脳脊髄液(ACSF: Artificial Cerebrospinal Fluid)を灌流させて計測を実施した。計測は化合物添加前、および、化合物を 4-5 段階の濃度で上昇させた ACSF を灌流させ、それぞれ 10 分間を記録した。解析は、計測した 10 分間について FFT(Fast Fourier Transform)による PSD を各濃度で算出し、PSD のピーク値および、ピーク周波数を定量化することで化合物投与による変化を評価した。さらに、脳波データに対してバースト解析を実施する独自の解析手法(特許第 7138995 号)を脳スライス計測データに適用することで、神経活動信号に

関する複数の解析パラメータを算出した。

また、CNT-Y を用いて計測されたラット脳波の追加測定データの解析、および、脳波解析において混入するアーチファクト(筋電、心電図、呼吸等)の取り扱いについての検討に着手した。

倫理面への配慮

本実験は動物愛護に関する法律、基準、指針を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所では、国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定による「動物実験等の適正な実施に関する規程(平成27年4月版)」に則って実施した。

C. 研究結果

C-1 生体情報取得システムの開発

ToxQbは.NET Framework4.8を基盤として開発した Windows 環境で動作するアプリケーションである。赤外線カメラ(C50、日本アビオニクス)と同筐体に付属する可視光カメラ、USB-カメラ(C922 Pro stream Webcam, Logitech)を2基、およびEEG/ECG計測系を単一のGUI上から制御し、プレビューとデータ保存ができるよう設計した。

C50の熱画像動画と可視画像動画は7.5fpsにて、USBカメラは30fpsのフレームレートでmp4形式にてプレビューして同時録画が可能である。録画開始には実験メタ情報入力を必須とし、ファイル名はStudy ID、Animal ID、タイムスタンプを組み合わせた共通命名規則とした。また、観察中に発生したイベントもF11キーで任意の時間に記録できるように設定した。

EEGとECGはA/DコンバータMP160(Sample Rate: 2 kHz、BIOPAC SYSTEMS)を介してAcqKnowledgeにて取得し、Network Data Transfer機能を用いてToxQbにリアルタイム配信した。制御用TCPポートからはXML-RPCにより計測の開始/停止や転送条件を設定し、データポートからはEEG(Ch2)、ECG(Ch3)の2チャンネルをdouble型の連続データとして受信し、ToxQb内でチャート表示とCSVとして保存する機能を実装した。

全てのデータの保存開始はF10キーに連動して

動作するため、全てのデータの時間軸が同期した画像ならびにEEG/ECGデータが取得できる。実際に無処置のラットからToxQbにて情報取得が可能となった。現時点で、2時間までの連続観察ならびにデータ保存が可能であることを確認している。

C-2 急性毒性試験の発現機序解析

本検討では、ストレス応答や神経活動変化などの影響を受け得る領域であることに加え、領域構造が明瞭であることから、急性毒性に伴う中枢神経系組織応答を探索する対象として海馬に着目した。免疫組織化学の結果、当該サンプルにおいて、成熟ニューロン、新生ニューロン、神経幹細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイト等の主要な細胞分化マーカーについて、発現および局在を安定して検出できることを確認した。また、MAP2の染色により海馬内の複数領域を観察したところ、TTX投与24時間後の高用量群において、海馬の一部領域でMAP2陽性線維構造の配列が不均一となり、層状構造の不明瞭化を示唆する像が観察された。特にCA1領域周辺では、MAP2陽性構造の配列変化が比較的目立って認められた。一方、CA3領域においても染色パターンのばらつきは観察されたが、現時点の観察では、CA1領域周辺で認められた変化がより目立つ傾向にあった。

C-3 画像情報を用いた行動解析研究

DeepLabCutを基幹とする解析パイプラインを実装し、約30fpsの俯瞰映像に対しマウスの鼻先・両耳の3点を追跡するモデルを構築した。推論信頼度はright-earについて概ね0.8以上が解析区間全体で維持された一方、noseおよびleft-earについてはマウスの姿勢・向きに依存して一時的に低下する区間が観測された。非ばく露対照群では探索行動に伴う連続的な軌跡が得られ、 θ は概ね 30° ~ 60° 、 r は140~290 pixelの範囲で推移し、ベースラインデータが確立された。1秒間の磁界バーストをばく露した2群では、ばく露時刻を境として θ に不連続な変化が検出され、ばく露前後で異なる方位帯への遷移が明瞭に確認された。これらの瞬間的かつ微細

な変化は、フレーム単位(約 33 ms 分解能)で時刻同定可能な客観的数値として抽出された。LLM 協調開発により一連の作業を R7 年度内に完了した。

C-4 異常値の検出と統合評価システムの開発

急性毒性試験における心電図データを現場でリアルタイムに解析し、判断材料として活用するため、先行研究で開発した GUI ベースの解析ソフトウェア ECG_matrixprofile_analysis.py の実用化に向けた改良を行った。

異常検知アルゴリズムである Matrix Profile については、開発が停止している従来ライブラリーから、開発が継続されている stumpy に切り換えた。また、連続解析時に発生していた Out of memory エラーの原因を特定し、グラフ描画処理を全面的に見直すことで、500 回以上の連続解析でも異常終了しないことを確認した。さらに、読み込むデータを必要なカラムに限定することで、メモリ効率を 2~5 倍向上させた。

新バージョンでは、従来と同様にファイルをドラッグ&ドロップするだけで MP 解析と図示が可能であり、再解析用の Redraw ボタンやオフセット増分値入力機能を追加した。Amitriptyline 投与後の ECG データを用いた動作確認では、旧バージョンと同等の解析が可能であることに加え、Discord に加えて Motif も表示できるようになり、異常波形と類似波形の把握が容易になった。

C-5 脳波解析による急性毒性予測

先行研究において、CNT-Y を用いて計測されたラット脳波測定データに変化が認められたアトロピン、アミトリプチリン塩酸塩、ニコチンについて、ラット急性脳スライスの MEA 計測においても同様の解析手法で投与による神経活動変化の検証を行った。

(1) FFT の PSD による脳スライス信号解析:

FFT による PSD 解析では、いずれの条件でもピーク周波数は 1 Hz であり、化合物や濃度に依存した周

波数変化は認められなかった。一方、ピーク値については、アトロピンで 10 および 100 μ M、アミトリプチリン塩酸塩で 1 μ M、ニコチンで 0.1 μ M 以上において上昇が認められ、化合物ごとに異なる応答特性が示された。

(2) 脳スライス信号のバースト解析

脳波データ用に構築した独自のバースト解析手法を脳スライス信号に適用し、 θ 波、 α 波、 β 波、 γ 波の各帯域に分割して Oscillation rate および Burst rate を算出した。その結果、アトロピンでは 0.01 μ M 以降、各周波数帯域で両指標の上昇が持続した。アミトリプチリン塩酸塩では 0.1 μ M で上昇が認められたものの、高濃度では減衰傾向を示した。ニコチンでは主に θ 、 α 、 β 波帯域で 1 μ M 投与後に上昇が認められ、 θ 波帯域では高濃度まで上昇が持続した。

D. 考察

生体情報取得システムの開発では ToxQb ver0.9 にて C50(赤外、可視)・USB カメラ 2 台・EEG/ECG の同時記録を達成することができた。今後、モデル化合物を投与したラットからデータを取得し、研究分担者によるオフライン解析により死亡予測方法を検討する。

TTX 投与 24 時間後の高用量群において、海馬の一部領域で MAP2 陽性構造の配列変化を示唆する像が観察された。本所見は定性的・探索的なものであり、MAP2 単独で急性毒性発現機序や神経変性を結論づけるものではないが、急性毒性に伴う中枢神経系組織応答を捉える候補所見となり得る。今後は、海馬各領域での定量解析に加え、神経活動変化、神経炎症、細胞傷害等に関連するマーカーとの組み合わせにより、バイタルサイン変化と中枢神経系組織応答との関連性を詳細に検討する必要がある。

画像情報を用いた行動解析研究において提案したパイプラインが 1 秒間の極短時間刺激に対する瞬間的な行動変化を θ -r 時系列の不連続性として定量検出できた事実は、より持続的かつ累積的な変化を呈すると予想される化学物質誘発性の行動異常を、

本システムによって検出・定量化し得ることを示唆する。既存研究 (SimBA、ABNet、MoSeq、AmadeusGPT、MouseGPT 等) は行動パターンの分類または自然言語記述までに留まっており、毒性メカニズムの推論および規制試験で使用可能な定量指標の提示までを一貫して扱う枠組みは未着手法領域であり、規制科学分野への体系的応用は本研究が先行していると考えられる。本年度の成果は、班全体の統合的評価システムにおいて、心電図・脳波等の他の生体情報と時系列同期可能な行動データ供給基盤として位置づけられる。次年度以降の課題として、追跡部位の拡張、likelihood 低下フレームの頑健処理、個体間ばらつきの正規化、解析処理のリアルタイム化が挙げられる。

異常値の検出と統合評価システムの開発においては、今年度の改良により、連続解析のための基本性能を実現することが出来た。また Matrix Profile ライブラリの差し替えにより、最新の Python 環境でも実行できるようになり、継続的な開発や最新機能の組み込みが可能となった。ToxQb との統合については、リアルタイム解析を想定して各モジュールのデータ処理スピードを勘案し、当面は ToxQb で生成されるデータファイルの並列処理によって連携する方策を検討する。

脳波解析による神経毒性予測の検証では、先行研究で実施した FFT の PSD による脳波解析およびバースト解析について、各モデル化合物の影響がラット急性脳スライスの MEA 計測においても再現されることが確認された。先行研究で CNT-Y を用いて計測されたデータが確かに脳由来であることが示されたとともに、構築した解析手法の有効性が示された。

E. 結論

ToxQb ver0.9 において、赤外画像 1 画面・可視画像 3 画面・EEG/ECG の同時記録を達成した。

TTX 投与マウス脳サンプルで神経系細胞分化マーカーの免疫組織化学的検出が可能であることを確認した。高用量群では、投与 24 時間後に海馬 CA1 領域周辺で MAP2 陽性構造の配列変化を示唆する

所見が認められた。今後、海馬各領域での定量解析や他マーカーとの比較により、その毒性学的意義を検討する必要がある。

画像情報を用いた行動解析研究において R7 年度は、マルチモーダル観測系、DeepLabCut 解析パイプライン、極座標 (r, θ) 変換による定量指標算出アルゴリズム、ならびに LLM を活用した AI 駆動開発体制を構築した。磁界バーストばく露の予備実験において、ばく露時刻を境とする鼻先軌跡の不連続な変化をフレーム単位で定量検出することに成功し、化学物質誘発性の行動異常の検出可能性が示唆された。本成果は班全体の統合的評価システムにおける行動データ供給基盤として位置づけられる。

異常値の検出に関しては Matrix Profile アルゴリズムを組み込んだ異常検知ソフトウェアの開発を進め、長時間データの連続解析を可能とする改良を施した。今後は心電図解析に有用なオプションの追加や自動実行、ToxQb との連携・統合を検討する。

脳波解析に関しては、筋電・心電図・呼吸などのアーチファクトの取り扱いに検討課題を残すものの、先行研究の脳波データおよび本研究の脳スライス MEA 計測データの双方で、FFT の PSD 解析とバースト解析によりモデル化合物の特徴を捉えることに成功した。本解析手法は化合物を動物に投与した際に測定されたバイタルサインの総合的評価と致死性予測を可能とする解析手法の基盤としての活用期待できる。

今後は、ToxQb で得られる多次元データを用いたオフライン解析により死亡・重篤転帰の予測モデルを構築し、その成果を ToxQb へ実装してオンラインでの致死性予測と早期安楽死判断を可能とする実験支援システムへ発展させるとともに、心電図解析に有用なオプション追加や自動実行機能を整備して、人健康影響を把握すると共に動物福祉を充足する急性毒性試験代替法の開発を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

高橋祐次(研究代表者)

Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Taquahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukamachi K, Gi M, Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, Tsuda H, Naiki-Ito A.: Comparative Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs Nanomaterials (Basel). 2025 Sep 11;15(18):1402. doi:

高橋祐次: CNT の医療への応用ー非臨床試験における生体電位測定ー, Nanofiber, 16 (1,2,3,4), p41-45, 2025 10.3390/nano15181402.

高橋祐次: 動物実験代替法と動物実験・毒性学の視点から-, LABIO21, 95, 5-8, 2025

齊藤洋克(研究分担者)

Saito H, Suga K, Fujihara K, Mutsuga M, Yokota S, Nishimura T, Kitajima S. Exposure to xylene early in life induces memory abnormalities of adult male mice. Exp. Anim. 2025, in press.

鈴木敬久(研究分担者)

S. Wasoontarajaroen, H. Ishiwata, J. Chakarothei, S. Ohtani, A. Ushiyama, K. Hattori, K. Wada, M. Ikehata, Y. Suzuki, "Realistically Poseable Mouse Model for Assessing Exposures to Magnetic Field in the Intermediate Frequency Band," IEEE Access, 2025 年, vol. 13, pp. 86528-86541.

秋山 美郷, 新井 宏章, 佐野 宏靖, 小畑 輝, 鈴木敬久, 多氣 昌生, "ワイヤレス電力伝送におけるベクトルポテンシャルを用いた磁界分布とばく露評価への応用," 電気学会論文誌A (基礎・材料・共通部

門誌), 145 巻, 8 号, pp.223-229.

鉄道システムにおける耐雷技術の現状と課題調査専門委員会編(共著), "鉄道システムにおける耐雷技術の現状と課題," 電気学会技術報告書, 第 1602 号.

M. Fukunari, Y. Tatematsu, Y. Suzuki, A. Kik, T. Kamijo, M. Mizuno, Y. Yamaguchi, M. Kojima, T. Tasaki, H. Sasaki, "Millimeter-Wave Beam Shaping for Biological Exposure Experiments Using a 265-GHz Gyrotron," IEEE Access, vol. 13, pp. 214420-214429.

日景 隆, 佐々木 謙介, 椎名 健雄, 鈴木 敬久, "低周波数帯磁界ばく露評価モデルと比較計算," 電気学会論文誌A (基礎・材料・共通部門誌), 145 巻, 12 号, pp.389-396.

S. Ohtani, A. Ushiyama, K. Wada, M. Ikehata, Y. Suzuki, K. Hattori, "Development and validation of an in vivo pain assessment method for 28-day exposure to intermediate frequency magnetic fields," Journal of Radiation Research, Volume 67, Issue 1, pp. 1-10.

鈴木郁郎(研究分担者)

Matsuda N, Nagafuku N, Matsuda K, Ishibashi Y, Taniguchi T, Matsushita Y, Miyamoto N, Yoshinaga T, Suzuki I. Advanced cardiotoxicity profiling using field potential imaging with UHD-CMOS-MEA in human iPSC-derived cardiomyocytes. Toxicol Sci. 2025 Dec 1;208(2):384-400. doi: 10.1093/toxsci/kfaf134.

Hasegawa A, Matsuda N, Suzuki I. Development of a microelectrode array system for simultaneous measurement of field potential and glutamate release in brain slices. Biosens Bioelectron. 2025 Nov 1;287:117696. doi: 10.1016/j.bios.2025.117696.

Yokoi R, Matsuda N, Ishibashi Y, Suzuki I. Advanced neural activity mapping in brain organoids via field potential imaging with ultra-high-density CMOS microelectrode arrays. *Front Neurosci.* 2025 Aug 13;19:1634582. doi: 10.3389/fnins.2025.1634582.

Seki Y, Mikamoto M, Ojima A, Mihara I, Iwamoto M, Odawara A, Goto Y, Taniguchi T, Shiotani M, Yoshinaga T, Asakura S, Ishibashi Y, Matsuda N, Suzuki I, Miyamoto N. In vitro seizure risk assessment using a microelectrode array and comparison with an in vivo rat study. *Toxicol Sci.* 2025 Jul 1;206(1):202-217. doi: 10.1093/toxsci/kfaf056.

2. 学会発表

高橋祐次(研究代表者)

Taquahashi Y., Weight of Evidence (WoE) in Nonclinical Studies for Pediatric Drug Development: Insights from ICH-S11 Discussions, The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2025.7.2)

Nishimura T, Hirabayashi Y, Ogawa K, Tsunoda S, Suzuki M, Sato G, Toyoda T, Taquahashi Y, Updates to the 'Dokuseishiken Yougosyuu and Development of a Usable Terminology Database, The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2025.7.4)

Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Aisaki KEEG Measurement and Its Potential for Toxicity Studies in Rats Using Carbon Nanotube Yarn Surface Electrodes, ICT2025, Beijing, CHINA(2025.10.15)

西村拓也、高橋祐次、豊田武士、角田聡、鈴木睦、佐藤玄、小川久美子、山田隆志、平林容子、毒性試験用語の標準化に向けた用語集改訂と継続的な更新が可能なデータベース化への取り組み、日本毒性

学会医薬品毒性機序研究会(2025. 12.11)

齊藤洋克(研究分担者)

齊藤洋克、菅康佑、藤原恒司、六鹿元雄、横田理、西村拓也、北嶋聡: 生後発達期のキシレン曝露による成熟後雄マウスの行動影響解析 第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.3)

鈴木敬久(研究分担者)

K. Ueda, R. Ota, K. Wada and Y. Suzuki, "Design and Development of LCCL Resonant Circuit-Based 85 kHz Magnetic Field Generator for Biological Research", *2025 IEEE Energy Conversion Congress & Exposition Asia (ECCE-Asia)*, Bengaluru, India, 2025, pp. 1-5,(2025.5)

M. Ikehata, K. Wada, S. Yoshie, A. Ushiyama, Y. Suzuki, K. Hattori, "DEVELOPMENT OF AN IN VITRO EXPERIMENTAL PROTOCOL FOR EVALUATION OF BIOLOGICAL EFFECT BY INTERMEDIATE FREQUENCY MAGNETIC FIELD EXPOSURE," *BioEM* 2025, PA-55, (2025.6.23)

S. Ohtani, A. Ushiyama, S. Wasoontarajaroen, H. Ishiwata, K. Wada, Y. Suzuki, M. Ikehata, K. Hattori, "Evaluation of Peripheral Neurotoxicity Following Subacute Exposure to Intermediate-Frequency Magnetic Fields Using in vivo Pain Assessment Methods," *BioEM* 2025, PA-56, (2025.6.23)

S. Inamori, K. Okubo, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Hada, M. Taki, M. Okamoto, Y. Terao,

"Measurement of microwave-induced thermoelastic waves using laser Doppler vibrometer ~Surface Vibrations of Dielectric Phantom and Application to Microwave Auditory Effects~," *BioEM* 2025, PB/FB-07, (2025.6.24)

S. Hadi, K. Okubo, Y. Suzuki, M. Taki, M.

Okamoto, Y. Terao, "Analysis of Auditory Characteristics of Repetitive Pulsed Sounds Induced by Microwave Exposure on Microwave Auditory Effect," BioEM 2025, PB/FB-10, (2025.6.24)

M. Fukunari, Y. Tatematsu, Y. Yamaguchi, M. Mizuno, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Kik, M. Kojima, T. Tasaki, and H. Sasaki, "Design and Measurement of a 265 GHz Sub-terahertz Optical System for Exposure Experiments Using a Gyrotron," BioEM 2025, PB-31, (2025.6.24)

A. Ushiyama, Y. Suzuki, K. Wada, M. Ikehata, S. Yoshie, H. Miyagi, S. Otani, K. Hattori, "Overview of a Project to Improve the Quality of Experimental Research Used in Assessing the Health Risks of Exposure to Electromagnetic Fields," BioEM 2025, PB-62, (2025.6.24)

T. Makimoto, J. Chakarothai, J. Shibayam, Y. Suzuki, K. Fujii, N. Sekine, 2025 URSI Asia-Pacific Radio Science Conference (URSI AP-RASC 2025) (Sydney, Australia), Tu-B06-PM1-6-6, (2025.8.19)

M. Ikehata, K. Hattori, A. Ushiyama, S. Yoshie, K. Wada, Y. Suzuki, "Necessity of Bridging Disciplinary Gaps in Bioelectromagnetics Research: A Comprehensive Approach to Enhancing Research Quality and Interdisciplinary Understanding", ISEF, 2025, (2025.9)

T. Tamaki, T. Makimoto, J. Shibayama, J. Chakarothai, Y. Suzuki, "An Investigation on the Frequency-Dependent FDTD Model of Dirac Semimetals," ISAP 2025, (2025.10.30)

H. Yagi, Y. Suzuki, J. Shibayama, J.

Chakarothai, "Temperature Sensitivity Analysis of Waveguide-Type and Kretschmann-Type SPR Sensors in the Terahertz Band Using the FDTD Method," ISAP 2025, (2025.10.30)

S. Fujimori, M. Fukunari, A. Kik, T. Kamijo, Y. Suzuki, Y. Tatematsu, "Reconstruction of Phase Information for THz Electromagnetic Beams Using Phase Retrieval Algorithms," ISAP 2025, (2025.10.30)

H. Arai, M. Akiyama, H. Sano, T. Obata, Y. Suzuki, M. Taki, "Analysis of Leakage Magnetic Fields Including Harmonic Components in Wireless Power Transfer with a Sandwich Structure," ISAP 2025, (2025.10.30)

M. Akiyama, H. Arai, H. Sano, T. Obata, Y. Suzuki, M. Taki, "Application of Vector Potential for Magnetic Field Distribution and Exposure Evaluation in Wireless Power Transfer," PIERS2025, (2025.11.7)

Y. Suzuki, M. Taki, K. Esaki, M. Ikuyo, T. Onishi, "Reconstructing Time-Domain E-fields from Spectral Components for Efficient Pulsed LF/IF Dosimetry," PIERS2025, (2025.11.8)

S. Inamori, K. Okubo, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Hada, M. Taki, T. Kusano, M. Okamoto, Y. Terao, "Microwave pulse-induced thermoelastic sensing: Toward understanding the microwave auditory effect," 6th Joint Meet. Acoust. Soc. Am. Acoust. Soc. Jpn., Hawaii, (2025.12.2)

Y. Suzuki, "Study on Fast Surrogate Models for Parabolic and Hyperbolic Equations using CNN-LTCNNs", URSI-JRSM 2026, B2-4, (2026.3.3)

相崎健一(研究分担者)

相崎健一、森山紀子、辻昌貴、森田紘一、小野竜一、菅野純、北嶋聡: Percellome Project による反

復投与毒性の予測. 第 52 回日本毒性学会学術年会 招待講演 (2025.7.4)

菅野純、森山紀子、辻昌貴、森田紘一、小野竜一、相崎健一、北嶋聡: PFOA の遺伝子発現解析と PFAS Percellome プロジェクトの進捗. 第 52 回日本毒性学会学術年会 招待講演 (2025.7.4)

鈴木郁郎 (研究分担者)

X. HAN, N. MATSUDA, M. YAMANAKA, B. NODA, I. SUZUKI, A microphysiological system on ultra-high-density CMOS-MEA for in vitro functional evaluation with compartmentalized co-culturing neural models, Neuroscience 2025, November 15-19, San Diego, USA

N. MATSUDA, B. NODA, I. SUZUKI, High-resolution mapping of beta rhythm induction in acute brain slices using field potential imaging with ultra-high-density CMOS-MEA, Neuroscience 2025, November 15-19, San Diego, USA

R. YOKOI, N. MATSUDA, Y. ISHIBASHI, B. NODA, I. SUZUKI, Precision neural activity mapping in brain organoids through field potential imaging with ultra-high-density CMOS microelectrode array, Neuroscience 2025, November 15-19, San Diego, USA

Y Ishibashi, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, Development of an evaluation method for addictive compounds based on electrical activity of human iPS cell-derived dopaminergic neurons using MEA, 2025 SPS Annual Meeting, October 13-15, Utrecht, NLD

Y Ishibashi, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, Prediction of toxicity risk and symptom-specific adverse effects using MEA measurements of human iPSC-derived neurons, 2025 SPS Annual Meeting, October

13-15, Utrecht, NLD

N Matsuda, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, High-Resolution In Vitro Electrophysiological Profiling of Drug-Induced Cardiotoxicity Using UHD-CMOS-MEA in Human iPSC-Derived Cardiomyocytes, 2025 SPS Annual Meeting, October 13-15, Utrecht, NLD

松田直毅、永福菜美、石橋勇人、韓笑波、横井れみ、鈴木郁郎、高時空間分解能 CMOS-MEA による電気イメージングを用いた単一細胞レベルの化合物応答評価、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

山中誠、韓笑波、鈴木郁郎、異種細胞間神経接続を模倣する神経 MPS を搭載した MEA プラットフォームの開発、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

石橋勇人、永福菜美、鈴木郁郎、ヒト iPSC 由来ニューロンの MEA データを用いた毒性・副作用リスク推定、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

鈴木郁郎、ヒト iPS ニューロンとマルチスケール MEA プラットフォームを用いた化合物の神経安全性評価、日本動物実験代替法学会 第 38 回大会、2025.11.3

鈴木郁郎、in vitro 先端計測技術と解析技術を用いた神経・心臓における化合物安全性評価法、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

石橋勇人、永福菜美、鈴木郁郎、100 化合物に対するヒト iPSC 由来ニューロンの MEA データを用いた神経毒性予測と副作用リスク推定、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

松田直毅、永福菜美、石橋勇人、鈴木郁郎、機械学習を用いたヒト iPS 細胞由来ニューロンの MEA 測定による神経毒性評価法の開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

倉敷秀明、韓笑波、松田直毅、鈴木郁郎、高密度 CMOS-MEA によるラット海馬培養系の神経毒性誘発機能障害の解析、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

韓笑波、松田直毅、鈴木智夏、山中誠、鈴木郁郎、MPS-MEA システムで培養したヒト iPSC 由来ニューロンを用いた末梢神経障害評価系の新規開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

永福菜美、松田直毅、石橋勇人、鈴木郁郎、UHD-CMOS-MEA 計測による高感度な心毒性検出と作用機序予測法の開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

横井れみ、松田直毅、石橋勇人、鈴木郁郎、UHD-CMOS-MEA を用いた脳オルガノイドおよび中脳-線条体アセンブロイドの機能解析、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

高橋祐次、岩本正春、鶴岡秀志、久本 豊、生体信号のリアルタイム精密測定方法、2023 年 12 月 18 日出願

鈴木敬久、和田圭二、安田理夢、演算装置、演算システム、演算方法及びプログラム、特許第7692598号、2025 年

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 生体情報取得システムの開発及び研究統括

研究分担者: 高橋 祐次 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 動物管理室長

研究協力者: 森田紘一 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

研究協力者: 辻 昌貴 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

研究協力者: 菅 康佑 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

研究要旨

本研究の目的は、急性毒性試験において「ヒトの中毒事例に有益な情報」を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築をおこなう。これを基盤とした「死亡に替わる客観的なエンドポイント」を設定することにより、3Rs を充足する試験法を開発することである。急性毒性は毒性発現の究極である「死亡」をエンドポイントとしており、供試動物群の 50%を死亡させる半数致死量(LD50)は、毒性強度を共通の指標で示せる利便性から、国内では毒物・劇物の指定、国際的には GHS として化学物質の「分類と表示」に利用されている。急性毒性は化学物質の管理において重要な役割を果たす一方で、動物福祉の観点からの批判があり、また、ヒト中毒事例に有益な情報が乏しいことが指摘されている。先行研究では、ラットを対象として生体情報を取得する装置の開発を進めており、これまでに、サーモグラフィーによる体温、USB カメラによる動き、そして、先行研究において先端素材であるカーボンナノチューブヤーン(Neura 株式会社、CNT-Y)を用いた簡易、かつ侵襲性が低い脳波、心電図測定装置の開発を進めてきた(Taquahashi et al., 2022)。しかしながら統合的な評価のためには、これらのデータを同一の時間軸上で取得する必要がある。本分担研究では、ラットを対象として急性毒性試験に特化した生体情報取得システムの開発の一環として、多モーダル生理情報の統合取得と実験者支援を目的とした独自のアプリケーションソフトウェア ToxQb v0.9を開発した。現時点では、赤外・可視・USB カメラ 2 台・EEG/ECG について、時間軸を揃えた同時記録が可能となっている。今後、ToxQb から取得したデータをオフライン解析に供して死亡予測方法を検討し、その成果を ToxQb に統合してオンライン死亡予測システムを開発する計画である。本研究を推進することにより、ヒトの安全性確保と動物福祉を充足する試験法の構築が期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、急性毒性試験において「ヒトの中毒事例に有益な情報」を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築をおこなう。これを基盤とした「死亡に替わる客観的なエンドポイント」を設定することにより、3Rs を充足する試験法を開発することである。

急性毒性は毒性発現の究極である「死亡」をエンドポイントとしており、供試動物群の 50%を死亡させる半数致死量(LD50)は、毒性強度を共通の指標で示せる利便性から、国内では毒物・劇物の指定、国際的には GHS として化学物質の「分類と表示」に利用されている。急性毒性は化学物質の管理において重要な役割を果たす一方で、動物福祉の観点からの批判があり、また、ヒト中毒事例に有益な情報が乏しいことが指摘されている。

先行研究では、ラットを対象として生体情報を取得する装置の開発を進めており、これまでに、サーモグラフィによる体温、USB カメラによる動き、そして、先行研究において先端素材であるカーボンナノチューブヤーン(Neura 株式会社、CNT-Y)を用いた簡易、かつ侵襲性が低い脳波、心電図測定装置の開発を進めてきた(Taquahashi et al., 2022)。しかしながら統合的な評価のためには、これらのデータを同一の時間軸上で取得する必要がある。本分担研究では、ラットを対象として急性毒性試験に特化した生体情報取得システムの開発の一環として、多モーダル生理情報の統合取得と実験者支援を目的とした独自のアプリケーションソフトウェアの開発を行った。

B. 研究方法

【使用動物】動物は、ラット(雌性ヘアレスラット、HWY/Slc)を使用した。ラットの飼育は、ポリカーボネイト製のケージを使用した。紙製の床敷を使用し、1 ケージ当り 1 匹のラットを収容した。ケージラックはケミカルセーフティ対応のケージ個別換気式飼育装置(RAIR HD SUPER MOUSE 750TM 個別換気式飼育装置 特型)を使用した。飼育条件は、温度;25±1℃、湿度;55±5%、換気回数;約 20 回/h、照明時

間;8 時~20 時点灯(照明明暗サイクル 12 時間)とし、固型飼料 CRF-1(オリエンタル酵母工業株式会社)を自由摂取させ、飲水は市水をフィルター濾過し給水瓶により自由摂取させた。

【生体電位測定】麻酔装置(RC2+Anesthesia system, VetEquip, CA, US)を用い、イソフルラン麻酔下でヘアレスラットの皮膚 3 箇所(縫合針を用いて CNT-Y を結紮した。心電図(ECG)測定用電極として左耳介基部と背部、脳波(EEG)測定用電極としてブレグマと右耳介基部を用いた。CNT-Y 電極は、独自に開発したトランスミッターに接続した。トランスミッターのサイズはラットの頭部から背部に装着できるサイズであり、315MHz の帯域を用い Pulse Position Modulation(PPM)方式で信号を送信した。取得した信号は、AD コンバータ(MP150; BIOPAC Systems)を介してデータ取得および解析ソフトウェア(AcqKnowledge; BIOPAC Systems)を使用して、デスクトップ PC に取り込んだ。サンプリング周波数は 2 kHz とした。

【体表面の温測定】組み込み用赤外線サーモグラフィカメラ(C50B-I、日本アビオニクス社)を用いて、体表温度の変化を取得した。

【行動観察】サーモグラフィカメラに附属する可視画像用のカメラに加えて、USB カメラ(C922n Pro、ロジクール)を 2 台用いて、動物の行動観察情報を取得した。

【生体データ統合のためのソフトウェア】

体温、行動、EEG、ECG を同一時間軸で取得・評価するため、生体情報統合取得ソフトウェア ToxQb (Toxicology Cube, v0.9)を開発した。ToxQb は Windows 環境で動作する C# 製アプリケーションとし、赤外線サーモグラフィカメラ(C50、日本アビオニクス)、同筐体の可視光カメラ、および EEG/ECG 計測系(BIOPAC SYSTEMS)を単一 GUI 上から制御できるよう設計した。C50 とは付属 SDK を介して接続し、体表温を反映するサーモグラフィ動画(7 fps)と可視動画(30 fps)を mp4 形式で同時録画できるようにした。録画開始には実験メタ情報入力を必須とし、ファイル名は Study ID、Animal ID、タイムスタンプを組み合わせた共通命名規則とし、試行単位でのデータ管理

と後段解析を容易にした。また、観察中に発生したイベント任意の時間に記録できるように設定した。

EEG と ECG は A/D コンバータ MP160 (Sample Rate : 2 kHz、BIOPAC SYSTEMS) を介して AcqKnowledge にて取得し、Network Data Transfer (NDT) 機能を用いて ToxQb ストリーミングし ToxQb 上で EEG/ECG データの統合を行う設計とした。

倫理面への配慮

本実験は動物愛護に関する法律、基準、指針を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所は、国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定による「動物実験等の適正な実施に関する規程(平成 27 年 4 月版)」に則って実施した。

C. 研究結果

ToxQb v0.9 の開発により、C50 によるサーモグラフィ動画と可視動画の同時録画に加え、EEG・ECG の 2 チャンネルを単一のアプリケーション上でリアルタイム表示・記録することが可能となった(図 1)。AcqKnowledge/MP160 からの NDT 接続は安定しており、プログラム側からの計測開始/停止制御も問題なく動作した。

C50 録画と EEG/ECG 計測を同時に行った際のシステム負荷は、CPU 使用率約 20%、内蔵 GPU 使用率約 20%、メモリ使用量約 8 GB と中程度であり、SSD 書き込み速度に起因するフレーム落ちやデータ欠損は認められなかった(Vostro3681, Corei5-10400 @ 2.90GHz, 64.0 GB)。NDT のリンク速度は 10 Mbps であったが、実効データレートは約 200 Kbps と低く、2 kHz・2 チャンネルの double データとして理論値と整合する値であった。録画と NDT 記録の連動により、同一試行内で赤外動画/可視動画と EEG/ECG CSV を共通のファイル名で保存でき、TimeSec を基準とした時間軸により、動画上の行動変化と波形変化を同じ時間枠の中で評価可能であると考えられる。

D. 考察

ToxQb は、動物を入れるキューブ(箱)をイメージした多元計測プラットフォームとして開発した。箱の中

に動物を入れるだけで、非侵襲的に生体情報の取得が可能となれば利便性が高い。さらに重要な点は、全てのデータの時間軸を揃えて記録することである。これまでも、それぞれのデータに特化したソフトウェアを用いることで、データの記録は可能となっている。しかしながら、データ取得後にすべてのデータの時間軸を揃えることは極めて困難である。統合的評価により急性毒性試験での死亡予測を行うため、多モーダルデータの時間軸を揃えた記録が必須である。今年度開発した ToxQb v0.9 はこの概念実証版としての位置付けである。現在は、(1) マルチカメラ同時表示と同時録画、(2) EEG・ECG 計測・記録機能、(3) 計測開始・停止、用量投与等のイベント入力機能(実験メタデータを入力しないと録画されない)を実現している。今後は、実際にモデル化合物を動物に投与して ToxQb でデータを取得し、オフライン解析により死亡予測方法を検討する計画である。その成果を ToxQb に統合することによりオンラインでのリアルタイム死亡予測が可能となる。ToxQb は化学物質の人健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法のプラットフォームへと発展することが期待される。

E. 結論

急性毒性試験における非侵襲・多モーダル計測プラットフォームとして ToxQb v0.9 を開発した。現時点では、赤外・可視・USB カメラ 2 台・EEG/ECG について、時間軸を揃えた同時記録が可能となっている。今後、ToxQb から取得したデータをオフライン解析に供して死亡予測方法を検討し、その成果を ToxQb に統合してオンライン死亡予測システムを開発する計画である。本研究を推進することにより、ヒトの安全性確保と動物福祉を充足する試験法の構築が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Taquahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukamachi K, Gi M, Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, Tsuda H, Naiki-Ito A.: Comparative

Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs Nanomaterials (Basel). 2025 Sep 11;15(18):1402. doi: 202510.3390/nano15181402

高橋祐次: CNT の医療への応用ー非臨床試験における生体電位測定ー, Nanofiber, 16 (1,2,3,4), p41-45, 2025

高橋祐次: 動物実験代替法と動物実験・毒性学の視点から-, LABIO21、95、5-8、2025

2. 学会発表

Taquahashi Y, Aisaki K, Morita K, Kousuke Suga K, Tsuji M, Kitajima S, Application of Matrix Profile Algorithm for Detecting Abnormalities in Waveform Data with Repetitive Patterns to Electrocardiograms, 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.4)福岡

北嶋 聡, 高橋 祐次, 相崎 健一, 菅野 純: フグ毒テトロドトキシンを単回経口投与した際のマウス肝及び海馬 Percellome トキシコゲノミクス. 第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.3)

Yuhji Taquahashi, Koichi Morita, Kousuke Suga, Masaki Tsuji, Makiko Kuwagata, Ken-ich

Aisaki, Satoshi Kitajima, Development of a telemetry unit for measuring rat biopotential: easy to attach, less invasive by using carbon nanotube yarn as a surface electrode, SOT 2025 64th Annual Meeting in Orlando, Florida 2025.3.18, Poster

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

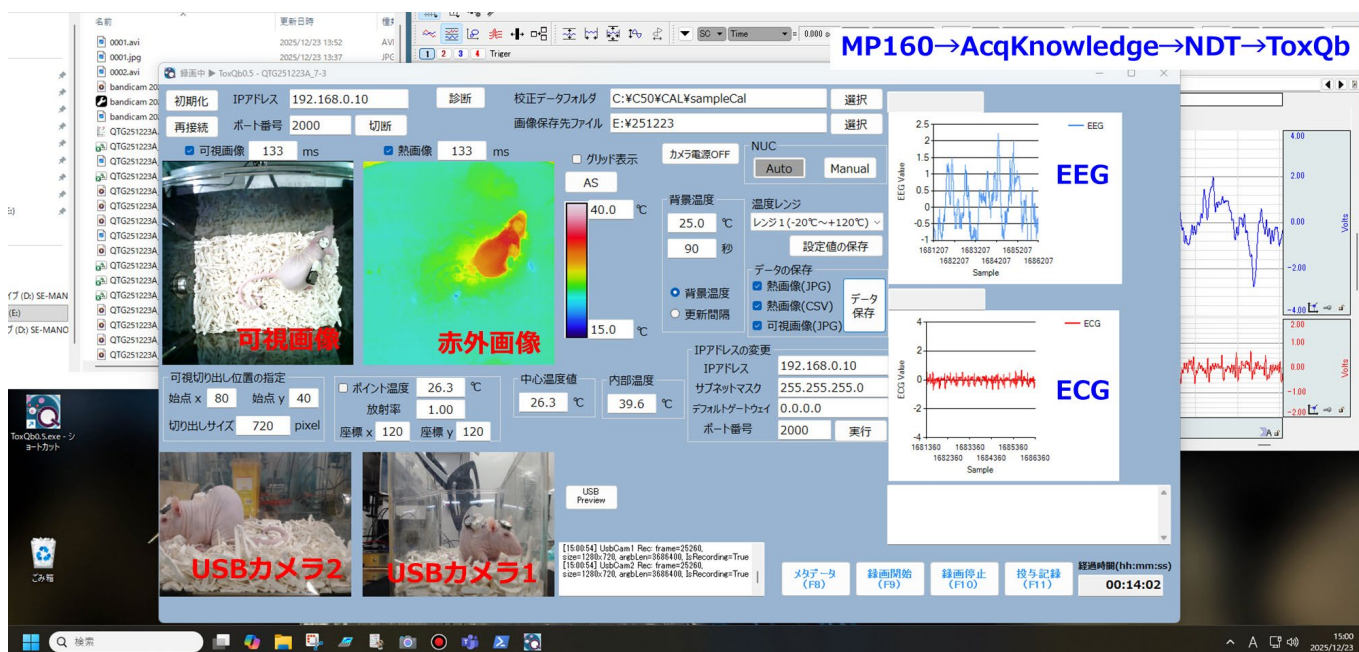


図 1:ToxQb v0.9

急性毒性試験における非侵襲・多モーダル計測プラットフォームとして ToxQb を開発した。ver0.9 にて赤外・可視・USB カメラ 2 台・EEG/ECG の同時表示と同時録画が可能となっている。

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 急性毒性試験発現機序の解析

研究分担者: 齊藤洋克 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 第三室 主任研究官

研究要旨

急性毒性試験は、化学物質の有害性を把握するための重要な試験であるが、死亡をエンドポイントとする性質上、動物福祉への配慮に加え、ヒト健康影響をより精緻に評価する観点からも、新たな評価法の構築が求められている。本研究では、死亡に依存しない急性毒性評価指標の探索に向け、テトロドトキシン(TTX)を単回経口投与したマウス由来脳サンプルを用い、急性毒性に伴う中枢神経系への影響を免疫組織化学的に検討した。その結果、主要な神経系細胞分化マーカーについて、発現および局在を安定して検出できることが確認できた。また、MAP2 免疫染色により海馬内の複数領域を観察したところ、TTX 投与 24 時間後の高用量群において、海馬の一部領域で MAP2 陽性構造の配列変化を示唆する像が観察された。本所見は定性的・探索的なものであり、MAP2 単独で急性毒性発現機序や神経変性を結論づけるものではないが、急性毒性に伴う中枢神経系組織応答を捉える候補所見となり得る。今後は、海馬各領域での定量解析に加え、神経活動変化、神経炎症、細胞傷害等に関連するマーカーとの組み合わせにより、バイタルサイン変化と中枢神経系組織応答との関連性を詳細に検討する必要がある。

A. 研究目的

急性毒性試験は、化学物質の有害性を把握するための重要な試験であるが、死亡をエンドポイントとする性質上、動物福祉への配慮に加え、ヒト健康影響をより精緻に評価する観点からも、新たな評価法の構築が求められている。また、近年では、毒性発現に至る過程を生体応答として把握し、早期かつ客観的な評価指標へ結び付けることの重要性が高まっている。このような背景のもと、脳波、心電図、体温、行動等のバイタルサインや生体情報を統合的に評価し、死亡に依存しないエンドポイントへと展開する試みが進められている。こうした中で、被験物質投与に伴って観察される脳波等のバイタルサインとのブリッジングに資するデータを収集し、標的臓器や致死性発現の理解につなげることは重要な課題である。中枢神経系は、生命維持に関わる機能制御や全身状態の

変化とも密接に関与しており、脳内で生じる細胞応答や組織学的変化を把握することは、急性毒性発現の理解において有用であると考えられる。また、これらの知見はヒトへの外挿性を検討する上でも重要である。本年度は、分担研究として、被験物質としてフグ毒として知られるテトロドトキシン(TTX)投与マウス由来の脳サンプルを用いた、急性毒性に伴う中枢神経系変化の把握を目的とする。

B. 研究方法

先行研究において、脳、肝、腎を対象とした網羅的遺伝子発現変動解析により、急性毒性発現機序に関わる情報が得られていることから、今回は、その先行研究で得られた、フグ毒として知られるテトロドトキシン(tetrodotoxin, TTX、生化学用; ロット番号: LKG5746; 純度: 95.7 % [HPLC]、富士フイルム和光純薬(株))を単回経口投与した C57BL/6J マウス

(12 週齢)の脳サンプルを用いた、各種神経マーカーとストレス応答、神経炎症に関わるタンパク質の組み合わせによる免疫染色条件の検討を進めた。TTX の投与用量は 0、30、100 および 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、サンプルリングは投与後 2、4、8 および 24 時間後であった。溶媒には、0.1%酢酸を含む 0.5%メチルセルロース (MC)液(0.5w/v% メチルセルロース溶液 400cP, 滅菌済;富士フイルム和光純薬(株), pH3.5)を用いた。10%中性緩衝ホルマリンにて固定した脳組織について、パラフィン切片(10 μm)を作製し、各細胞の分化マーカーを用いた免疫組織化学染色を行った。パラフィン切片はキシレンで脱パラフィンし、エタノールにて段階的に再水和した。HistoVT One(ナカライテスク)により 90 $^{\circ}\text{C}$ 、30 分で抗原賦活化処理し、Blocking One(ナカライテスク)と共に 4 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間ブロッキング処理した後、一次抗体処理を行い、4 $^{\circ}\text{C}$ で一晩インキュベートした。一次抗体には以下のものを用いた: rabbit polyclonal anti-doublecortin (DCX; Abcam)、rabbit monoclonal anti-neuronal nuclei (NeuN; Abcam)、goat polyclonal anti-SRY-related HMG-box 2 (SOX2; Santa Cruz Biotechnology)、rabbit monoclonal anti-gial fibrillary acidic protein (GFAP; Abcam)、mouse monoclonal anti-myelin associated glycoprotein (MAG; Abcam)、rabbit polyclonal anti-MAP2 (Abcam)。PBS で洗浄後、二次抗体として Alexa Fluor 488 および 594 標識抗体(Invitrogen)を用い、4 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間処理した。核は Hoechst 33342 で染色した。一次抗体および二次抗体、Hoechst 33342 は、Blocking One および PBS の混合溶液で希釈して用いた。

C. 研究結果

本検討では、ストレス応答や神経活動変化などの影響を受け得る領域であることに加え、領域構造が明瞭であることから、急性毒性に伴う中枢神経系組織応答を探索する対象として海馬に着目した。免疫組織化学の結果、当該サンプルにおいて、成熟ニューロン、新生ニューロン、神経幹細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイト等の主要な細胞分化マーカーについて、発現および局在を安定して検出できることを

確認した。また、MAP2 の染色により海馬内の複数領域を観察したところ、TTX 投与 24 時間後の 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (高用量) 群において、海馬の一部領域で MAP2 陽性線維構造の配列が不均一となり、層状構造の不明瞭化を示唆する像が観察された。特に CA1 領域周辺では、MAP2 陽性構造の配列変化が比較的目的立って認められた。一方、CA3 領域においても染色パターンのばらつきは観察されたが、現時点の観察では、CA1 領域周辺で認められた変化がより目立つ傾向にあった。

D. 考察

本検討では、TTX 投与 24 時間後の高用量群において、海馬内の一部領域で MAP2 陽性構造の層状配列の乱れを示唆する像が観察され、特に CA1 領域周辺で比較的目的立であった。MAP2 は樹状突起構造を反映する細胞骨格関連タンパク質であり、神経炎症や細胞傷害等に伴う二次的な構造変化を捉える指標となり得ることから、本所見は TTX 急性毒性に伴う中枢神経系の組織応答を評価する候補所見となり得る。

一方で、MAP2 は樹状突起構造変化の指標として有用であるが、単独で神経細胞死や不可逆的な神経変性を結論づけることも困難である。したがって、今後は神経細胞、グリア反応および細胞傷害、神経炎症に関連するマーカーと組み合わせることで、MAP2 陽性構造の変化がどのような急性生体応答に伴うものかを明らかにする必要がある。また、急性毒性発現過程をより詳細に把握するには、投与 24 時間後に認められる構造変化だけでなく、より早期に変動する分子・細胞応答マーカーの探索も重要である。これらの検討により、脳波、心電図、体温、行動等のバイタルサイン変化と中枢神経系の組織応答を結び付け、死亡に依存しない急性毒性評価指標の構築につながる可能性がある。

D. 結論

本検討により、TTX 投与マウス由来脳サンプルにおいて、主要な神経系細胞分化マーカーの免疫組織化学的検出が可能であることを確認した。また、

TTX 投与 24 時間後の高用量群では、海馬内の一部領域、特に CA1 領域周辺において、MAP2 陽性構造の配列変化を示唆する像が観察された。

今後は CA1 および CA3 を含む海馬各領域での定量解析ならびに他マーカーとの組み合わせにより、TTX 急性毒性に伴う中枢神経系組織応答としての意義を検討する必要がある。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito H, Suga K, Fujihara K, Mutsuga M, Yokota S, Nishimura T, Kitajima S. Exposure to xylene early in life induces memory abnormalities of adult male mice. Exp. Anim, in press

2. 学会発表

齊藤洋克, 菅康佑, 藤原恒司, 六鹿元雄, 横田理, 西村拓也, 北嶋 聡: 生後発達期のキシレン曝露による成熟後雄マウスの行動影響解析, 第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.3, 沖縄)

G. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

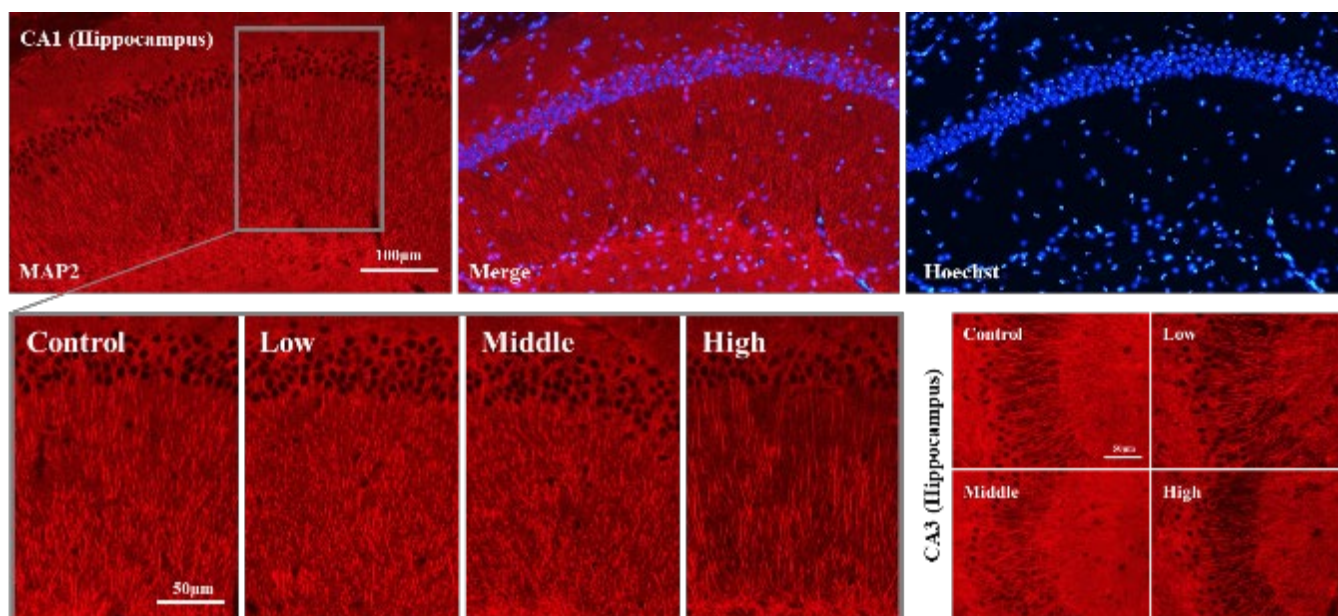


図 1 TTX 投与 24 時間後の海馬 CA1 および CA3 領域における MAP2 免疫染色像

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 画像情報を用いた行動解析研究

研究分担者 鈴木敬久
東京都立大学システムデザイン研究科情報科学域 教授

研究要旨

本分担研究は、班全体の目的である急性毒性試験代替法開発に対し、画像情報からの定量的・非侵襲的な行動解析データを供給する基盤の構築を目的とする。R7年度は、可視光線および赤外線カメラを統合したマルチモーダル観測系、DeepLabCutを基幹技術とするAI行動解析パイプライン、ならびに極座標(r, θ)変換による定量的行動指標算出アルゴリズムを構築した。開発には大規模言語モデル(LLM)を開発パートナーとするAI駆動開発手法を導入し、短期間での実装を達成した。構築したシステムの検出感度を独立に評価するため、1秒間の磁界バーストばく露に対するマウス応答動画を用いたプローブ実験を実施した結果、ばく露時刻を境とする鼻先軌跡の不連続な変化をフレーム単位の時間分解能で定量検出することに成功した。本成果は、より持続的かつ累積的な変化を呈すると予想される化学物質誘発性の行動異常を、本システムによって検出・定量化し得ることを示唆するものであり、班全体の目指す統合的評価システムにおける行動データ供給基盤として位置づけられる。

A. 研究目的

本分担研究は、班全体の研究目的である「急性毒性試験(ATS)における死亡エンドポイントを生体情報の統合的評価による客観的予測に置き換え、3Rs(Replacement, Reduction, Refinement)を充足する代替法を開発する」ことに対し、画像情報からの定量的かつ非侵襲的な行動解析データを供給する基盤を構築することを目的とする。

急性毒性発現時に観察される異常行動(驚愕反応、すくみ、振戦、旋回、運動失調、姿勢異常等)は、毒性発現機序や標的臓器を反映する重要な生体情報である。しかしながら従来の評価は熟練者による目視観察に依存しており、観察者バイアス、暗黙知の伝承困難、瞬間的かつ微細な変化の見落とし、定量的記述の困難といった課題が長年指摘されてきた。研究

分担者らが先行研究において導入した赤外線サーモグラフィも定点観察に留まり、経時的かつ多面的な行動解析には十分に活用されていない状況にあった。

これらの課題を克服するため、本分担研究は以下を目的とする。

(1) 赤外線サーモグラフィに加えて高解像度可視光線カメラを導入し、実験動物の体温変化と微細行動を同時かつ経時的に記録するマルチモーダル観測系を構築する。

(2) 深層学習に基づく姿勢推定アルゴリズムDeepLabCutを基幹技術とした定量的行動解析パイプラインを構築し、観測動画から動物の身体部位座標、移動軌跡、速度、角速度、回転半径等の定量的行動指標を時系列データとして抽出する解析手法を確立する。

(3) 大規模言語モデル(LLM)を開発パートナーとして活用する AI 駆動開発手法を導入し、開発サイクルを短縮することで、班全体の目指す統合的評価システムの構築を加速する。

(4) ハイパフォーマンスコンピューティングおよび AI 応用の専門家の立場から、心電図・脳波・呼吸・体温等の他の生体情報との時系列同期および統合的評価システムの設計に対して、班員に対する助言を行う。

R7 年度はこれらのうち、(1) のマルチモーダル観測系の構築、(2) の DeepLabCut 解析パイプラインの構築および定量指標算出アルゴリズムの確立、ならびに本システムの検出感度を独立に評価するためのプローブ実験の実施を主たる達成目標とする。R8 年度は毒性特有の行動ライブラリの構築とパターン同定、R9 年度は LLM による自動解釈・アラート機能の実装と評価へと段階的に発展させる 3 年計画の第一段階に位置づけられる。

なお、行動データから毒性メカニズムやエンドポイントを自動推論し定量的な評価指標として提示する一貫したシステムは、既存研究(SimBA、ABNet、MoSeq、AmadeusGPT、MouseGPT 等)が「行動パターンの分類」あるいは「行動の自然言語記述」までしか到達していない現状において、規制科学(毒性評価)分野への体系的応用は本研究班が先行している領域である。

B. 研究方法

マルチモーダル AI 行動解析システムの概要と開発ワークフローを図1に示す。本年度は、A に掲げた目的のうち R7 年度の達成目標として、(1) マルチモーダル観測系の構築、(2) DeepLabCut 解析パイプラインの構築および定量指標算出アルゴリズムの確立、ならびに (3) システムの検出感度を独立に評価するためのプローブ実験の実施に向け、以下の方法を採用した。

B-1. マルチモーダル観測系の整備

赤外線サーモグラフィおよび高解像度可視光線カメラの導入を想定し、実験動物の体温変化と詳細な行動パターンを同時かつ経時的に記録するマルチモーダル観測系の構築に着手した。観測装置は円形ケージを上方から俯瞰する配置とし、今後両カメラの撮影視野と時刻情報を同期させることで、後段の統合解析を可能にすることを想定する。本年度は可視

光線カメラを用いてシステムの動作確認と、後述する DeepLabCut 解析パイプラインの検証に用いる映像データの取得を行った。

B-2. DeepLabCut 解析パイプラインの構築

行動解析の基幹技術として、深層学習に基づく markerless 姿勢推定ツール DeepLabCut (Mathis et al., 2018)を採用した。本ツールは身体部位ごとのキーポイント座標を高精度に検出可能であり、転移学習を活用するためラベル付けデータが比較的少量でも実用的な精度が得られる利点を有する。

解析パイプラインは以下の 9 段階で構成した。(i) プロジェクトの作成、(ii) 動画からの特徴フレーム抽出(kmeans アルゴリズムによるクラスタリング抽出)、(iii) マウスの鼻先(nose)、左耳(left-ear)、右耳(right-ear)の 3 点に対するアノテーション、(iv) 学習データセットの構築(Augmentation は albumentations、ネットワークは ResNet-50、ImageNet 事前学習重みによる転移学習)、(v) ディープニューラルネットワークの学習(PyTorch エンジン)、(vi) RMSE および推論信頼度(likelihood)による精度評価、(vii) 学習済みモデルを用いた動画推論、(viii) ラベル付き動画の出力、(ix) 信頼度の低いフレームの自動抽出と再アノテーション・再学習。本サイクルを反復することで、モデル精度を段階的に向上させる仕組みを実装した。

B-3. 軌跡データからの定量的行動指標の算出

DeepLabCut が出力する身体部位座標の時系列データから、定量的な行動指標を抽出するアルゴリズムを構築した。具体的には、円形ケージの中心を原点とする極座標 (r, θ) への座標変換を行い、鼻先位置の時間発展を r および θ の時系列として記述した。これにより、ケージ内での動物の位置(壁際/中央)と方位を分離した形で定量評価することが可能となる。さらに、フレーム間の差分から並進速度 $\Delta r/\Delta t$ および角速度 $\Delta \theta/\Delta t$ を算出し、刺激印加時刻前後における急峻な変化を検出する解析を実装した。推論信頼度が閾値以下のフレームは欠損として扱い、後段の統計解析の頑健性を確保した。

B-4. システム検出感度を独立に評価するための予備的実験

構築したパイプラインの検出感度を独立に評価するため、研究分担者の研究室において別途実施した磁界バーストばく露実験の動画データを活用した予

備実験を設定した。化学物質曝露では行動変化のオンセットが吸収・分布の時間スケールを反映して曖昧となるのに対し、磁界バーストはばく露時刻 $t = 0$ が物理的に確定するため、システムの検出限界および応答潜時の定量評価に適している。本年度は、非ばく露対照群(C0179s0)および 1 秒間の磁界バーストをばく露した群(C0179s1、C0179s2、ばく露時刻はそれぞれ $t = 2.25$ 秒および $t = 2.34$ 秒)の 3 動画について、B-2 および B-3 のパイプラインを適用した。

B-5. 大規模言語モデル(LLM)を活用した AI 駆動開発手法の導入

開発手法そのものを効率化するため、LLM を開発パートナーとして活用する協調開発体制を採用した。具体的な適用領域は、(a) Pandas、NumPy、Matplotlib を用いたデータ処理および可視化コードの対話的生成、(b) 極座標変換、FFT、部位間角度計算等のアルゴリズム実装の支援、(c) 探索的データ解析における対話的なコード作成、(d) 仕様書、データフォーマット定義書および進捗報告草案のドラフト作成、である。研究者は戦略立案、要件定義および結果検証に集中し、LLM が実装と文書化を担う「人間と AI の協調開発ループ」を短サイクルで反復することにより、開発の迅速化と品質向上の両立を図った。

C. 研究結果

R7 年度の達成目標である (1) マルチモーダル観測系の構築、(2) DeepLabCut 解析パイプラインの構築および定量指標算出アルゴリズムの確立、ならびに (3) システムの検出感度を独立に評価するための予備実験の実施について、以下の結果を得た。

C-1. DeepLabCut 解析パイプラインの構築と推論精度

B-2 で示した 9 段階のパイプラインを実装し、マウスの鼻先(nose)、左耳(left-ear)、右耳(right-ear)の 3 点を追跡対象とする姿勢推定モデルを構築した。約 30 fps で撮影された俯瞰映像に対し、kmeans アルゴリズムによる特徴フレーム抽出およびアノテーション、ResNet-50 をバックボーンとする転移学習を経て、学習済みモデルによる動画推論を実行した。推論信頼度(likelihood)の時系列解析では、right-ear については概ね $\text{likelihood} \geq 0.8$ のロバストな追跡が解析区間全体で維持された一方、nose および left-ear についてはマウスの姿勢や

向きに依存して likelihood が一時的に低下する区間が観測された。これらは身体部位の遮蔽および撮影方向に対する出現確率の低下に対応する所見である。本パイプラインは異常フレーム(outlier)の自動抽出と再アノテーション・再学習のサイクルを内包しており、解析を進めるにつれて精度を継続的に向上させ得る構成となっている。

C-2. 非ばく露対照群におけるベースライン挙動

非ばく露対照群 C0179s0 については、撮影区間全体にわたって探索行動に伴う連続的かつ滑らかな移動軌跡が得られた。鼻先位置を円形ケージ中心を原点とする極座標 (r, θ) で記述したところ、 θ は概ね $30^\circ \sim 60^\circ$ の範囲で緩やかに変動し、 r は概ね $140 \sim 290$ pixel の範囲で推移した。これはマウスがケージ周縁部から中央部にかけて連続的に探索する典型的な行動パターンと整合する。このベースラインデータの取得により、後述するばく露群の解析に対する対照基準が確立された。

C-3. 磁界バーストばく露群における検出結果

1 秒間の磁界バーストをばく露した 2 群(C0179s1:ばく露時刻 $t = 2.25$ 秒、C0179s2:ばく露時刻 $t = 2.34$ 秒)の動画に対し、同一のパイプラインを適用した。鼻先の θ - r 時系列において、両群ともばく露時刻を境として θ に不連続な変化が検出された(図 2)。具体的には、C0179s1 ではばく露直前まで一定の方位帯に安定していた θ の値がばく露直後に大きく遷移し、その後の数十フレームにわたってばく露前とは異なる方位帯に推移する挙動が確認された。C0179s2 においても同様に、ばく露時刻を境とした方位の急激な変化と、それに続く挙動パターンの遷移が観測された。同時に r についても、ばく露前後で異なる挙動を示すことが確認された。これらの変化は、磁界バーストに対する瞬間的な驚愕反応(startle response)およびその直後の体勢変化を反映していると解釈される。

注目すべきは、これらの変化が 1 秒間という極めて短時間の刺激に対する応答であるにも関わらず、フレーム単位(約 33 ms 分解能)で時刻同定可能な形で定量的に抽出されたことである。熟練者による目視観察においては、再生速度を落として複数回見直してようやく気付き得る程度の瞬間的かつ微細な変化であり、従来は定性的記述に留まらざるを得なかった。本パイプラインは、これを θ - r の時系列という客観的数値として記述することに成功した。

C-4. AI 駆動開発による短期間での実装達成

開発手法面では、B-5 で導入した LLM 協調開発体制により、観測系の整備、DeepLabCut パイプラインの構築、極座標変換および定量指標算出アルゴリズムの実装、ならびにプローブ実験の解析に至る一連の作業を R7 年度内に完了した。Python による解析コード群(極座標変換、速度・角速度算出、likelihood フィルタリング、可視化等)の実装、ならびにアルゴリズムの設計文書化において LLM を活用することにより、研究者は手法選択、結果検証および毒性評価への論理的展開といった戦略的判断に集中することが可能となった。

D. 考察

本年度の研究結果から、本分担研究で構築したマルチモーダル AI 行動解析システムの意義と、班全体の目指す統合的評価システムへの寄与の見通しについて、以下の通り考察する。

D-1. 検出感度の意義と化学物質毒性評価への論理的外挿

C-3 に示した通り、本パイプラインは 1 秒間という極めて短時間の磁界バーストばく露に対するマウスの瞬間的かつ微細な行動変化を、 θ - r 時系列の不連続性として定量的に検出することに成功した。この事実は、化学物質ばく露を本来の対象とする本研究班の最終目的に対して、重要な論理的な意義を有する。

化学物質による急性毒性発現に伴う行動異常は、物質の吸収・分布・代謝という時間スケールで進行する持続的かつ累積的な生理変化に起因するものであり、本予備実験で検出された 1 秒間の物理刺激への瞬間応答よりも、信号として顕著かつ長時間にわたる変化を呈すると合理的に予想される。したがって、本パイプラインが極短時間の刺激に対する応答を確実に検出可能であるという事実は、持続的な化学物質誘発性の行動異常をより明確に本システムによって検出・定量化し得ることが示唆される。これは、本研究班が目指す急性毒性試験代替法の開発という最終目標に対し、技術的実現可能性の重要な根拠を提供するものと考えられる。

D-2. 既存研究との位置付けと本研究の独自性

行動解析分野においては、SimBA (Nilsson et al., 2020)、ABNet (Chen et al., 2024)、MoSeq (Wiltschko et al., 2015)等の既存技術により、深層学習による身体部位の姿勢推定および行動パターン

の分類・異常検出までが達成されている。また近年、LLM を用いた行動の自然言語記述として AmadeusGPT (Ye et al., 2023)や MouseGPT (2025)等の萌芽的研究も報告されているが、これらはいずれも「行動を言語で説明する」段階に留まり、毒性評価への応用は未着手である。

すなわち、現状の研究動向を [① 姿勢の数値化] → [② 行動パターンの分類] → [③ 毒性メカニズム・重篤度の推論と言語化] → [④ 規制試験で使用可能な定量指標としての提示] という 4 階層で俯瞰した場合、第 3・第 4 階層は本分野において未着手法領域となっている。本分担研究はこの未着手法領域に着手することを意図するものであり、規制科学(毒性評価)分野への体系的応用は本研究が先行していると考えられる。本年度に構築した解析パイプラインは、この長期的戦略における基盤層(第 1 階層および第 2 階層への接続)を構成する。

D-3. 班全体の統合的評価システムへの寄与

本分担研究の成果は、班全体の目指す統合的評価システムにおいて、行動データを供給する基盤としての役割を担う。研究代表者の高橋祐次氏および研究分担者の相崎健一氏が確立した Matrix Profile アルゴリズムによる心電図異常検出 (Taquahashi & Aisaki et al., 2024)、ならびに研究分担者の鈴木郁郎氏が開発した脳波解析手法と、本パイプラインから得られる行動の時系列定量指標を共通の時刻基準のもとで同期させることにより、心臓・神経・行動の多変量異常検出が可能となると考える。例えば、本研究で検出されたばく露直後の驚愕反応は、脳波における特徴的なバースト活動や心電図の急峻な変化と時間的に対応する可能性が高く、これらの対応関係の解析は次年度以降の重要な研究課題となると思われる。

また、ハイパフォーマンスコンピューティングおよび AI 応用の専門家の立場から、班全体の統合システム設計(データフォーマットの標準化、時刻同期、リアルタイム解析基盤、データ保存・共有アーキテクチャ等)に対する継続的な助言を行う体制も並行して整備している。

D-4. 本年度の限界と次年度以降の課題

本年度の成果は 3 年計画の第一段階(基盤構築)として位置づけられるが、いくつかの技術的限界も同時に明らかとなった。第一に、現状の追跡対象身体部位は鼻先・両耳の 3 点に限定されており、全身姿勢、四肢、尾の動きを反映した詳細な行動指標(振戦、

ねじれ姿勢、運動失調等)の抽出には追跡点の拡張が必要である。第二に、likelihood が一時的に低下するフレームの取り扱いについて、現状の閾値処理に加え、より頑健な補間および統計処理の導入が望ましいと考えられる。第三に、個体間ばらつきの正規化と統計的有意性評価の枠組みが未整備であり、サンプル数の蓄積と統計手法の検討が次年度の課題となる。第四に、R9 年度に目指す自動解釈・アラートシステムの実現には解析処理のリアルタイム化が必須であり、推論時間および処理パイプラインの最適化を進める必要がある。

R8 年度は、これらの課題に対応しつつ、毒性特有の行動ライブラリの構築および LLM を用いた行動パターンの言語化・解釈機能の試作に着手する計画である。

E. 結論

本分担研究では、急性毒性試験代替法開発における客観的・定量的な行動評価基盤として、可視光線および赤外線カメラを統合したマルチモーダル観測系、DeepLabCut を基幹技術とする AI 行動解析パイプライン、ならびに極座標 (r, θ) 変換による定量的行動指標算出アルゴリズムを構築した。また、これらの開発に大規模言語モデル(LLM)を開発パートナーとする AI 駆動開発手法を導入することにより、R7 年度内に一連の基盤実装を完了した。

構築したシステムの検出感度を独立に評価するため、1 秒間の磁界バーストばく露に対するマウス応答動画を用いた予備実験を実施した結果、ばく露時刻を境とする鼻先軌跡の不連続な変化を、フレーム単位の時間分解能で定量的に検出することに成功した。この事実は、より持続的かつ累積的な変化を呈すると予想される化学物質誘発性の行動異常を、本システムによって検出・定量化し得ることを示唆するものであり、本研究班が目指す代替法開発という最終目標に対し、技術的実現可能性の重要な根拠を提供する。

本年度の成果は、班全体の目指す統合的評価システムにおいて、心電図・脳波等の他の生体情報と時系列同期可能な形で行動データを供給する基盤として位置づけられる。R8 年度は毒性特有の行動ライブラリの構築および LLM による行動パターンの言語化・解釈機能の試作を検討予定である。R9 年度は自動解釈・アラート機能の実装と評価へと展開することを検討し、行動データから毒性メカニズム・重篤度の推論および規制試験で使用可能な定量指標の

提示までを一貫して行うシステムの実現を目指す予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

S. Wasoontarajaroen, H. Ishiwata, J. Chakarothei, S. Ohtani, A. Ushiyama, K. Hattori, K. Wada, M. Ikehata, Y. Suzuki, "Realistically Poseable Mouse Model for Assessing Exposures to Magnetic Field in the Intermediate Frequency Band," IEEE Access, vol. 13, pp. 86528-86541.

M. Kojima, T. Tasaki, T. Kamijo, A. Hada, Y. Suzuki, A. Kik, M. Ikehata, Hiroshi Sasaki, "Investigation of the Ocular Response and Corneal Damage Threshold of Exposure to 28 GHz Quasi-millimeter Wave Exposure," Health Physics, Vol. 128, No. 6, pp. 487-496.

秋山 美郷, 新井 宏章, 佐野 宏靖, 小畑 輝, 鈴木 敬久, 多氣 昌生, "ワイヤレス電力伝送におけるベクトルポテンシャルを用いた磁界分布とばく露評価への応用," 電気学会論文誌A(基礎・材料・共通部門誌), 145 巻, 8 号, pp.223-229.

鉄道システムにおける耐雷技術の現状と課題調査専門委員会編(共著), "鉄道システムにおける耐雷技術の現状と課題," 電気学会技術報告書, 第 1602 号.

M. Fukunari, Y. Tatematsu, Y. Suzuki, A. Kik, T. Kamijo, M. Mizuno, Y. Yamaguchi, M. Kojima, T. Tasaki, H. Sasaki, "Millimeter-Wave Beam Shaping for Biological Exposure Experiments Using a 265-GHz Gyrotron," IEEE Access, vol. 13, pp. 214420-214429.

日景 隆, 佐々木 謙介, 椎名 健雄, 鈴木 敬久, "低周波数帯磁界ばく露評価モデルと比較計算," 電気学会論文誌A(基礎・材料・共通部門誌), 145 巻, 12 号, pp.389-396.

S. Ohtani, A. Ushiyama, K. Wada, M. Ikehata, Y. Suzuki, K. Hattori, "Development and validation of an in vivo pain assessment method for 28-day exposure to intermediate frequency magnetic fields," Journal of Radiation Research, Volume 67, Issue 1, pp. 1-10.

2. 学会発表

K. Ueda, R. Ota, K. Wada and Y. Suzuki, "Design and Development of LCCL Resonant

Circuit-Based 85 kHz Magnetic Field Generator for Biological Research", 2025 IEEE Energy Conversion Congress & Exposition Asia (ECCE-Asia), Bengaluru, India, 2025, pp. 1-5,(2025.5)

M. Ikehata, K. Wada, S. Yoshie, A. Ushiyama, Y. Suzuki, K. Hattori, "DEVELOPMENT OF AN IN VITRO EXPERIMENTAL PROTOCOL FOR EVALUATION OF BIOLOGICAL EFFECT BY INTERMEDIATE FREQUENCY MAGNETIC FIELD EXPOSURE," BioEM 2025, PA-55, (2025.6.23)

S. Ohtani, A. Ushiyama, S. Wasoontarajaroen, H. Ishiwata, K. Wada, Y. Suzuki, M. Ikehata, K. Hattori, "Evaluation of Peripheral Neurotoxicity Following Subacute Exposure to Intermediate-Frequency Magnetic Fields Using in vivo Pain Assessment Methods," BioEM 2025, PA-56, (2025.6.23)

S. Inamori, K. Okubo, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Hada, M. Taki, M. Okamoto, Y. Terao,

"Measurement of microwave-induced thermoelastic waves using laser Doppler vibrometer ~Surface Vibrations of Dielectric Phantom and Application to Microwave Auditory Effects~ ," BioEM 2025, PB/FB-07, (2025.6.24)

S. Hadi, K. Okubo, Y. Suzuki, M. Taki, M. Okamoto, Y. Terao, "Analysis of Auditory Characteristics of Repetitive Pulsed Sounds Induced by Microwave Exposure on Microwave Auditory Effect," BioEM 2025, PB/FB-10, (2025.6.24)

M. Fukunari, Y. Tatematsu, Y. Yamaguchi, M. Mizuno, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Kik, M. Kojima, T. Tasaki, and H. Sasaki, "Design and Measurement of a 265 GHz Sub-terahertz Optical System for Exposure Experiments Using a Gyrotron," BioEM 2025, PB-31, (2025.6.24)

A. Ushiyama, Y. Suzuki, K. Wada, M. Ikehata, S. Yoshie, H. Miyagi, S. Otani, K. Hattori,

"Overview of a Project to Improve the Quality of Experimental Research Used in Assessing the Health Risks of Exposure to Electromagnetic Fields," BioEM 2025, PB-62, (2025.6.24)

T. Makimoto, J. Chakarothai, J. Shibayama, Y. Suzuki, K. Fujii, N. Sekine, 2025 URSI Asia-Pacific Radio Science Conference (URSI AP-RASC 2025) (Sydney, Australia), Tu-B06-PM1-6-6, (2025.8.19)

M. Ikehata, K. Hattori, A. Ushiyama, S. Yoshie, K. Wada, Y. Suzuki, "Necessity of Bridging Disciplinary Gaps in Bioelectromagnetics Research: A Comprehensive Approach to Enhancing Research Quality and Interdisciplinary Understanding", ISEF, 2025,(2025.9)

T. Tamaki, T. Makimoto, J. Shibayama, J. Chakarothai, Y. Suzuki, "An Investigation on the Frequency-Dependent FDTD Model of Dirac Semimetals," ISAP 2025, (2025.10.30)

H. Yagi, Y. Suzuki, J. Shibayama, J. Chakarothai, "Temperature Sensitivity Analysis of Waveguide-Type and Kretschmann-Type SPR Sensors in the Terahertz Band Using the FDTD Method," ISAP 2025, (2025.10.30)

S. Fujimori, M. Fukunari, A. Kik, T. Kamijo, Y. Suzuki, Y. Tatematsu, "Reconstruction of Phase Information for THz Electromagnetic Beams Using Phase Retrieval Algorithms," ISAP 2025, (2025.10.30)

H. Arai, M. Akiyama, H. Sano, T. Obata, Y. Suzuki, M. Taki, "Analysis of Leakage Magnetic Fields Including Harmonic Components in Wireless Power Transfer with a Sandwich Structure," ISAP 2025, (2025.10.30)

M. Akiyama, H. Arai, H. Sano, T. Obata, Y. Suzuki, M. Taki, "Application of Vector Potential for Magnetic Field Distribution and Exposure Evaluation in Wireless Power Transfer," PIERS2025, (2025.11.7)

Y. Suzuki, M. Taki, K. Esaki, M. Ikuyo, T. Onishi, "Reconstructing Time-Domain E-fields from Spectral Components for Efficient Pulsed

LF/IF Dosimetry," PIERS2025, (2025.11.8)

S. Inamori, K. Okubo, Y. Suzuki, T. Kamijo, A. Hada, M. Taki, T. Kusano, M. Okamoto, Y. Terao, "Microwave pulse-induced thermoelastic sensing: Toward understanding the microwave auditory effect," 6th Joint Meet. Acoust. Soc. Am. Acoust. Soc. Jpn., Hawaii, (2025.12.2)

Y. Suzuki, "Study on Fast Surrogate Models for Parabolic and Hyperbolic Equations using CNN-LTCNNs", URSI-JRSM 2026, B2-4, (2026.3.3)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

鈴木敬久、和田圭二、安田理夢, 演算装置、演算システム、演算方法及びプログラム, 特許第7692598号, 2025 年

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

AI-driven Multimodal Behavioral Analysis Workflow for Toxicity Assessment

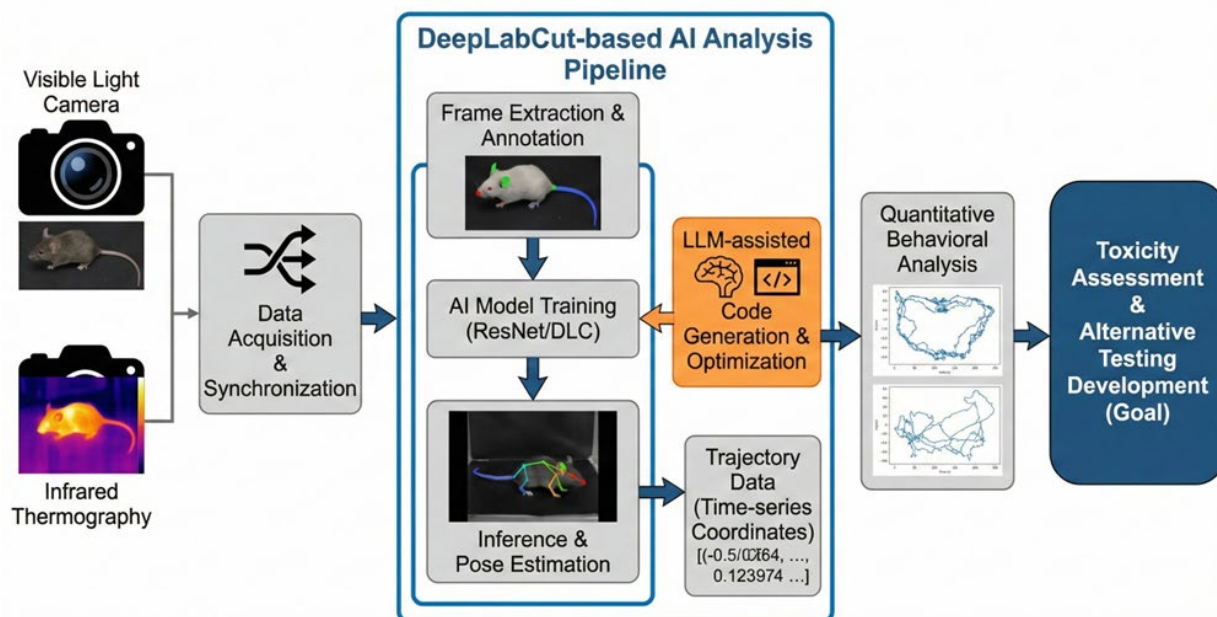


図1:マルチモーダル AI 行動解析システムの概要と開発ワークフロー

可視光線および赤外線カメラからの映像情報を DeepLabCut に入力し、マウスの身体特徴点を時系列で検出する一連のパイプラインを構築した。本システムの開発工程には LLM(大規模言語モデル)によるコード生成支援を組み込み、実装と解析の最適化を図っている。出力される定量的な軌跡データ等は、最終目標である毒性評価システムの基礎データとして活用される。

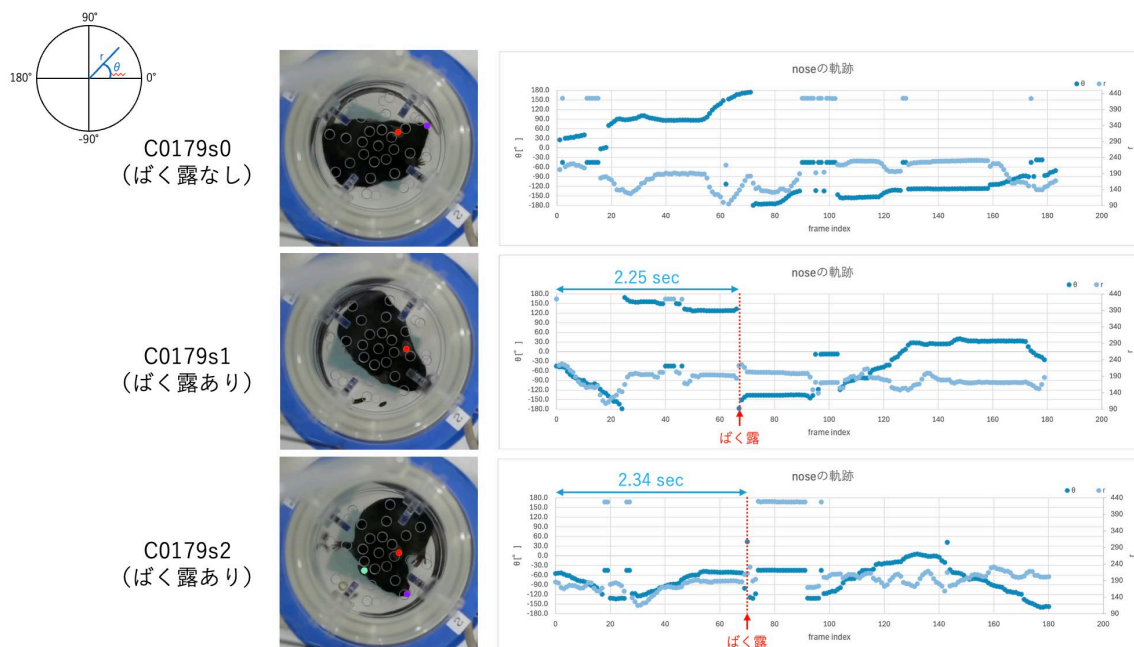


図2: DeepLabCut を用いた物理刺激印加時のマウス鼻先移動軌跡の解析

上段:非ばく露群(Control)の軌跡。通常の探索行動による滑らかで連続的な移動線が確認できる。中・下段:物理刺激(磁界バースト)ばく露群の軌跡。刺激印加($t=0$)直後に軌跡の不連続な乱れが生じており、目視では判別困難な瞬間的な反応動作(驚愕反応等)が高感度に捉えられている。

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 異常値の検出と統合評価システムの開発

研究分担者 相崎 健一
国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 第一室長

研究要旨

人工知能(AI)の学習データに利用できる急性毒性の生体情報が不足しているため、事前の学習を必要としない数学的手法による異常値検知システムを検討している。先行研究において、バイタルサイン(VS)測定機器を限定することのない汎用性を持ち、学習プロセスを必要とせず心電図のような繰り返しパターンを有する波形データの解析に有用なアルゴリズムとして、Matrix Profile (MP)の有効性を確認し、MPを組み込んだアプリケーションソフトウェアを作成した。本分担研究では、本研究班代表者らが独自に開発したセンサー(新素材であるカーボンナノチューブヤーンを表面電極として使用)によって実際に測定された心電図データを用い、急性毒性試験における利用の可能性やそのための最適化を検討した。今年度は特に、メモリークなどのバグを修正して連続解析性能を大幅に向上させた。MPライブラリーについても開発が継続されている stumpy に切り換え、また連続解析のための機能拡張を進めた。

A. 研究目的

急性毒性試験(ATS)において「人の中毒事例に有益な情報」を取得することを目指し、生体情報の統合的評価が可能なシステムの構築を主目的とした本研究班において、心電図に代表されるバイタルサイン(VS)の統合的解析手法の開発と、これを実装したソフトウェアの開発を最終目標とする。

B. 研究方法

B-1 評価用データ

生体情報の統合的評価を基盤とした統合的評価による急性毒性試験の判断基準として用いる VS データとして想定される測定項目としては、血圧やパルスオキシメーターによる SpO₂、心電図などの、時系列データが想定される。本分担研究では、研究代表者らが独自開発したセンサー(新素材であるカーボンナノチューブヤーンを表面電極として使用)を用いて実際に測定した心電図(ECG)データを用いた。

B-2 解析計算及びソフトウェア生成

異常検知に利用し得る人工知能等のアルゴリズムのコーディングについては、関連ライブラリーが充実している Python 言語(ver.3.12.10)を使用した。データ処理ライブラリーとして Numpy (ver.2.3.2)、Pandas(ver.2.3.3)、データ可視化ライブラリーとして Matplotlib (ver.3.10.3)を使用した。また Matrix Profile (MP) アルゴリズムの実装ライブラリーとして開発が滞っている matrixprofile(ver.1.1.10)に代わり、stumpy(ver.1.13.0)を導入した。

また Python スクリプトのカプセル化や、高速計算プログラムの開発環境として、Delphi(Embarcadero Inc.)を使用した。

B-3 計算精度検証:

計算精度確認は必要に応じて Excel (USA Microsoft Corporation)や R 言語(オープンソース R Development Core Team)で実施し、浮動小数点誤差以上の乖離がないことを確かめた。

C. 研究結果

急性毒性試験において、心電図などの測定データをリアルタイムに現場で処理し、判断材料とするためには、自動若しくは必要最低限の操作のみで実行可能な解析評価システムが必要である。

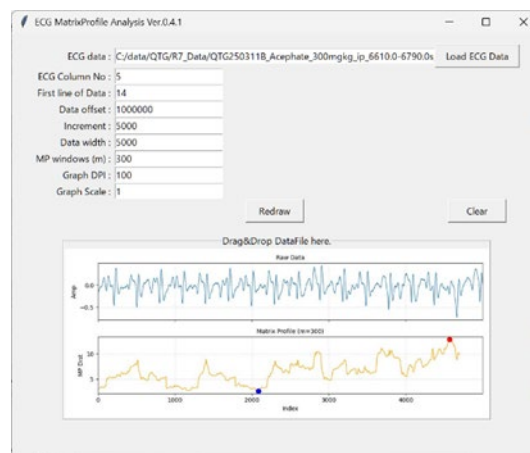
そこで先行研究で開発したグラフィカルユーザーインターフェイス(GUI)ベースのアプリケーションソフトウェア ECG_matrixprofile_analysis.py を実用に供するための改良を進めた。

まず、本ソフトウェアに組み込まれている異常検知アルゴリズムについて、代替ライブラリーに切り換えた。これはオリジナルライブラリー(matrixprofile)は開発活動が止まっていて、古い Python でないと動作しないためであり、代替ライブラリーとして、開発が継続されている stumpy に切り換えた。

次に ECG_matrixprofile_analysis.py は連続して解析処理を繰り返すと Out of memory エラーにより異常終了することが分かっていたため、この原因を突き止めて改善した。動作検証として、500 回以上の解析を連続実行したが、エラーは発生しなかった。

また将来的には長時間にわたる計測によって巨大サイズの入力ファイル(データファイル)を処理する必要があるが見込まれるため、本ソフトウェアで処理するために読み込むデータは必要なカラムだけに限定し、メモリ効率を 2~5 倍に向上させた。

その他、連続解析を想定して、自動的にオフセットを加算する GUI を追加した。

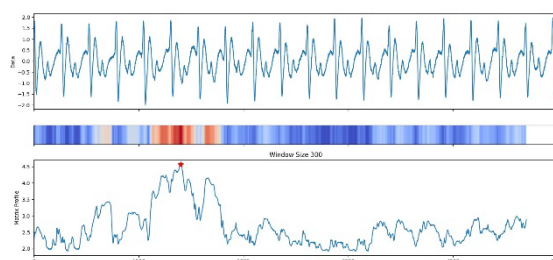


新バージョン ECG_matrixprofile_analysis_stumpy_041.py の実行画面例

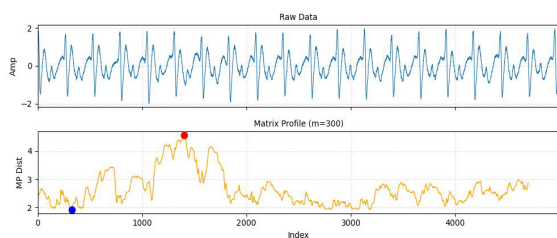
旧バージョンと同様に、試験開始前に各ファイルをドラッグ&ドロップだけ(ダイアログボックスでも選択可能)で MP 解析が実行され、解析図が表示される。

設定可能なパラメータには、ECG データファイルの様式に関係するもの、解析範囲に関するもの、MP 解析パラメータ、出力画像に関するもの、に加え、新バージョンではパラメータを変更して再解析するための Redraw ボタンと、オフセット増分値の入力ボックスを追加した。

今年度開発した新バージョンの動作確認のため、新旧で同じデータを用いて解析した結果を示す。使用した ECG データは先行研究で取得した Amitriptyline (50mg/kg) 投与後 15m50s から 5000 データポイント区間(2.5 秒間)のものである。



旧バージョンの解析図



新バージョンの解析図

新バージョンでは、メモリーリークの原因になっていたグラフ描画部分を全面的に書き換えると共に、色覚的に定量認識が難しかったカラーバーを除き、MP グラフ(下部)には、旧バージョンから存在した赤丸表示 (Discord、つまりパターン的一致度が最も低い特異点)に加え、青丸表示で Motif、つまりパターン的一致度が高い箇所を示すように改良を施した

D. 考察

今年度の改良により、連続解析のための基本性能を実現することが出来た。また MP ライブラリの差し替えにより、最新の Python 環境でも実行できるようになり、継続的な開発や最新機能の組み込みが可能となった。

高橋祐次研究代表者が開発した ToxQb との統合については、リアルタイム解析を想定して各モジュールのデータ処理スピードを勘案し、当面は ToxQb で生成されるデータファイルの並列処理による連携など、

の方策を検討する。

E. 結論

MP アルゴリズムを組み込んだ異常検知ソフトウェアの開発を進め、長時間データの連続解析を可能とする改良を施した。今後は心電図解析に有用なオプションの追加や自動実行、ToxQb との連携・統合を検討する。

F. 研究発表

学会発表

相崎健一、森山紀子、辻昌貴、森田紘一、小野竜一、菅野純、北嶋聡: Percellome Project による反復投与毒性の予測. 第 52 回日本毒性学会学術年会 招待講演 (2025/7/4)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発-
(25KD1003)

分担研究報告書

分担研究課題 脳波解析による急性毒性予測

研究分担者 鈴木郁郎 東北工業大学工学部

研究要旨

本研究では、化合物を動物に投与した際に測定されたバイタルサインの総合的評価と致死性予測を可能とする解析手法の構築を目的として、二層カーボンナノチューブ(Double-Walled Carbon Nanotube: DWCNT)を基にしたCNT ヤーン(Siddarmark LLC)を用いたラット脳波測定データから、化合物投与による脳波信号の変化を捉えるための解析手法を検討した。先行研究において、検体を投与したラットの脳波パワースペクトル密度、及び独自に開発した手法であるバースト解析をもちいることでモデル化合物投与による変化を検出可能であることが示されたが、個体差がある。また、脳波に混入するアーチファクトの取り扱いについても課題となっていた。本研究では先行研究において検出された信号の変化が脳波由来の信号であることを確認するために、各モデル化合物の影響がラット急性脳スライスの MEA 計測においても再現されるかを検証した。その結果、先行研究で脳波解析を実施したアトロピン、アミトリプチリン塩酸塩、ニコチンについて、急性脳スライスの MEA 計測においても同様の解析手法で変化が捉えられたことから、先行研究で CNT-Y を用いて計測されたデータが確かに脳由来であることが示されるとともに、構築した解析手法の有効性が示された。本解析手法は化合物を動物に投与した際のバイタルサインの総合的評価と致死性予測を可能とする解析手法の基盤としての活用に期待できる。

A. 研究目的

先行研究において、CNT-Y を用いて計測されたラット脳波測定データについて、パワースペクトル密度(Power Spectral Density: PSD)、及び独自に開発した手法であるバースト解析により、化合物投与による脳波信号の変化を捉えることができた。本研究ではラット急性脳スライスの Microelectrode array (MEA) 計測においても同様の解析手法で化合物投与による変化が認められるかを検証し、先行研究において検出された信号の変化が脳波由来の信号であることを検証した。

B. 研究方法

ラット急性脳スライスを MEA 上に設置し、人工脳脊髄液(ACSF: Artificial Cerebrospinal Fluid)を灌流させて計測を実施した。計測は化合物添加前、および、

化合物を 4-5 段階の濃度で上昇させた ACSF を灌流させ、それぞれ 10 分間を記録した。解析は、計測した 10 分間について FFT(Fast Fourier Transform)による PSD を各濃度で算出し、PSD のピーク値および、ピーク周波数を定量化することで化合物投与による変化を評価した。さらに、脳波データに対してバースト解析を実施する独自の解析手法(特許第 7138995 号)を脳スライス計測データに適用することで、神経活動信号に関する複数の解析パラメータを算出した。

C. 研究結果

先行研究において、CNT-Y を用いて計測されたラット脳波測定データに変化が認められたアトロピン、アミトリプチリン塩酸塩、ニコチンについて、ラット急性脳スライスの MEA 計測においても同様の解析手法で投与によ

る変化が認められるか検証を行った。

(1) FFT の PSD による脳スライス信号解析:

いずれの条件においても、PSD のピーク周波数は 1 Hz であり、化合物の種類や濃度に依存したピーク周波数の変化は観察されなかった(図 1-3)。

アトロピンについて、0.01, 0.1, 1 μ M では変化が観察されなかったが、10, 100 μ M で有意なピーク値の上昇が認められた。アミトリプチリン塩酸塩について、0.1 μ M では変化が観察されなかったが、1 μ M でピーク値が約 2 倍に上昇する特異的な応答が認められた。ニコチンについて、0.01 μ M では変化が観察されなかったが、0.1 μ M で有意なピーク値の上昇が認められ、1, 10, 100 μ M においても同様のピーク値の上昇が認められた(図 4)。

(2) 脳スライス信号のバースト解析

脳波データに対してバースト解析を実施する独自の解析手法を脳スライス計測データに適用することで神経信号であるオシレーションおよび、高頻度神経活動であるバーストを検出し、それぞれの頻度 (Oscillation rate, Burst rate) を算出した。脳スライスから取得した信号はバンドパスフィルタにより、 θ 波帯域 (5-8 Hz)、 α 波帯域 (8-14 Hz)、 β 波帯域 (15-25 Hz)、 γ 波帯域 (30-50 Hz) に分割し、各周波数帯域でバースト解析を実施した。

アトロピンについて、各周波数帯域で 0.01 μ M 投与後に Oscillation rate, Burst rate ともに上昇する傾向が観察され、以降の 0.1, 1, 10, 100 μ M においても上昇が持続した(図 5)。アミトリプチリン塩酸塩について、各周波数帯域で 0.1 μ M 投与後に Oscillation rate, Burst rate ともに上昇する傾向が観察されたが、0.1 μ M の変化をピークにして以降の 1, 10, 100 μ M では上昇が減衰する傾向が観察された(図 6)。ニコチンについて、 θ , α , β 波帯域で 1 μ M 投与後に Oscillation rate, Burst rate ともに上昇する傾向が観察された。 θ 波帯域では 3, 10, 30, 100 μ M においても上昇が持続したが、 α , β 波帯域では 1 μ M 投与後のみの上昇に留まった(図 7)。

D. 考察

先行研究で実施した FFT の PSD による脳波解析およびバースト解析について、各モデル化合物の影響がラット急性脳スライスの MEA 計測においても再現されるかを検証した。その結果、先行研究で脳波解析を実施したアトロピン、アミトリプチリン塩酸塩、ニコチンについて、急性脳スライスの MEA 計測においても同様の解析

手法で変化が捉えられたことから、先行研究で CNT-Y を用いて計測されたデータが確かに脳由来であることが示されるとともに、構築した解析手法の有効性が示された。

E. 結論

脳波に混入するアーチファクトの取り扱いについては依然検討中であるが、バンドパスフィルタを用いた信号分離により概ね脳波信号との切り分けが可能であり、解析への影響は最小限であることを確認済みである。

先行研究の脳波データおよび本研究の脳スライス MEA 計測データの双方で、FFT の PSD 解析とバースト解析によりモデル化合物の特徴を捉えることに成功した。本解析手法は化合物を動物に投与した際に測定されたバイタルサインの総合的評価と致死性予測を可能とする解析手法の基盤としての活用に期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuda N, Nagafuku N, Matsuda K, Ishibashi Y, Taniguchi T, Matsushita Y, Miyamoto N, Yoshinaga T, Suzuki I. Advanced cardiotoxicity profiling using field potential imaging with UHD-CMOS-MEA in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Toxicol Sci.* 2025 Dec 1;208(2):384-400. doi: 10.1093/toxsci/kfaf134.

Hasegawa A, Matsuda N, Suzuki I. Development of a microelectrode array system for simultaneous measurement of field potential and glutamate release in brain slices. *Biosens Bioelectron.* 2025 Nov 1;287:117696. doi: 10.1016/j.bios.2025.117696.

Yokoi R, Matsuda N, Ishibashi Y, Suzuki I. Advanced neural activity mapping in brain organoids via field potential imaging with ultra-high-density CMOS microelectrode arrays. *Front Neurosci.* 2025 Aug 13;19:1634582. doi: 10.3389/fnins.2025.1634582.

Seki Y, Mikamoto M, Ojima A, Mihara I, Iwamoto M, Odawara A, Goto Y, Taniguchi T, Shiotani M, Yoshinaga T, Asakura S, Ishibashi Y, Matsuda N,

Suzuki I, Miyamoto N. In vitro seizure risk assessment using a microelectrode array and comparison with an in vivo rat study. *Toxicol Sci.* 2025 Jul 1;206(1):202-217. doi: 10.1093/toxsci/kfaf056.

2. 学会発表

N. Matsuda, N. Nagafuku, H. Kurashiki B. Noda, I. Suzuki, High-Precision Neurotoxicity and Neuropharmacology Assessment in CNS Models Using Field Potential Imaging, SOT 2026, March 22-25, San Diego, USA

Ikuro Suzuki, Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Remi Yokoi, Hideaki, Kurashiki, Makoto Yamanaka, Using a Novel Microphysiological System on MEA to Evaluate Neuron Electrical Characteristics and Synaptic Signal Conduction for in vitro Neurological Disorder Model, AD/PD 2026, March 17-21, Copenhagen, DNK

Ikuro Suzuki, Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Chinatsu Suzuki, Makoto Yamanaka, Kenishi Hirose, Bumpei Noda, Developing compartmentalized co-culturing neural models in a novel MPS-MEA system for in vitro drug assessment, SLAS2026, February 7-11, Boston, USA

Yuto Ishibashi, Nami Nagafuku, Bumpei, Noda, Ikuro Suzuki, Prediction of toxicity risk and adverse effects using MEA measurement of human iPSC-derived neurons, SLAS2026, February 7-11, Boston, USA

X. HAN, N. MATSUDA, M. YAMANAKA, B. NODA, I. SUZUKI, A microphysiological system on ultra-high-density CMOS-MEA for in vitro functional evaluation with compartmentalized co-culturing neural models, *Neuroscience* 2025, November 15-19, San Diego, USA

N. MATSUDA, B. NODA, I. SUZUKI, High-resolution mapping of beta rhythm induction in

acute brain slices using field potential imaging with ultra-high-density CMOS-MEA, *Neuroscience* 2025, November 15-19, San Diego, USA

R. YOKOI, N. MATSUDA, Y. ISHIBASHI, B. NODA, I. SUZUKI, Precision neural activity mapping in brain organoids through field potential imaging with ultra-high-density CMOS microelectrode array, *Neuroscience* 2025, November 15-19, San Diego, USA

Y Ishibashi, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, Development of an evaluation method for addictive compounds based on electrical activity of human iPSC cell-derived dopaminergic neurons using MEA, 2025 SPS Annual Meeting, October 13-15, Utrecht, NLD

Y Ishibashi, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, Prediction of toxicity risk and symptom-specific adverse effects using MEA measurements of human iPSC-derived neurons, 2025 SPS Annual Meeting, October 13-15, Utrecht, NLD

N Matsuda, N Nagafuku, B Noda, I Suzuki, High-Resolution In Vitro Electrophysiological Profiling of Drug-Induced Cardiotoxicity Using UHD-CMOS-MEA in Human iPSC-Derived Cardiomyocytes, 2025 SPS Annual Meeting, October 13-15, Utrecht, NLD

菊地 柊李、永福 菜美、松田 直毅、鈴木 郁郎、Development of a Cardiotoxicity Mechanism Prediction Method Based on AI Analysis of Field Potential Imaging Data from Human iPSC-Derived Cardiomyocytes、日本薬理学会第 99 回年会、2026.3.16-18

横井 れみ、松田 直毅、石橋 勇人、鈴木 郁郎、Neural Activity Mapping in Brain Organoids and Midbrain-Striatum Assembloids Using Ultra-High-Density CMOS-MEA、日本薬理学会第 99 回年会、2026.3.16-18

韓笑波、松田直毅、鈴木智夏、山中誠、野田文平、鈴木郁郎、Assessment of Electrical Signal Transduction through Neural Synapse Network Using a Novel Microphysiological System on MEA、日本薬理学会第 99 回年会、2026.3.16-18

永福菜美、松田直毅、石橋勇人、鈴木郁郎、Development of a highly sensitive method for predicting cardiotoxicity in human iPSC-derived cardiomyocytes using UHD-CMOS-MEA、日本薬理学会第 99 回年会、2026.3.16-18

Shuri Kikuchi, Nami Nagafuku, Naoki Matsuda, Ikuro Suzuki, Development of a Cardiotoxicity Mechanism Prediction, Method Based on AI Analysis of Field Potential Imaging Data from Human iPSC-Derived Cardiomyocytes, 第 17 回日本安全性薬理研究会学術年会、2026.2.26-27

Naoki Matsuda, Nami Nagafuku, Ikuro Suzuki, Detection of Chronic Cardiotoxicity Using UHD-CMOS-MEA in hiPSC-Derived Cardiomyocytes, 第 17 回日本安全性薬理研究会学術年会、2026.2.26-27

Hideaki Kurashiki, Naoki Matsuda, Xiaobo Han, Ikuro Suzuki, Multilevel Assessment of Neural Network Responses to Inhibitory Modulation Using an Ultra-High-Density CMOS-MEA, 第 17 回日本安全性薬理研究会学術年会、2026.2.26-27

Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Chinatsu Suzuki, Makoto Yamanaka, Bumpei Noda, Ikuro Suzuki, A Novel Microphysiological System (MPS) -MEA Platform for in Vitro Functional Evaluation with Compartmentalized Cultured Neural Models, 第 17 回日本安全性薬理研究会学術年会、2026.2.26-27

松田直毅、永福菜美、石橋勇人、韓笑波、横井れみ、鈴木郁郎、高時空間分解能 CMOS-MEA を用いた単一細胞レベルの電気活動評価、第 1 回日本疾患幹細胞学会学術集会、2026.2.17

石橋勇人、永福菜美、鈴木郁郎、ヒト iPSC 由来ニュー

ロン MEA 計測による化合物の毒性評価、第 1 回日本疾患幹細胞学会学術集会、2026.2.17

松田直毅、永福菜美、石橋勇人、韓笑波、横井れみ、鈴木郁郎、高時空間分解能 CMOS-MEA による電気イメージングを用いた単一細胞レベルの化合物応答評価、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

山中誠、韓笑波、鈴木郁郎、異種細胞間神経接続を模倣する神経 MPS を搭載した MEA プラットフォームの開発、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

石橋勇人、永福菜美、鈴木郁郎、ヒト iPSC 由来ニューロンの MEA データを用いた毒性・副作用リスク推定、第 16 回スクリーニング学研究会、2025.11.28

鈴木郁郎、ヒト iPS ニューロンとマルチスケール MEA プラットフォームを用いた化合物の神経安全性評価、日本動物実験代替法学会 第 38 回大会、2025.11.3

鈴木郁郎、in vitro 先端計測技術と解析技術を用いた神経・心臓における化合物安全性評価法、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

石橋勇人、永福菜美、鈴木郁郎、100 化合物に対するヒト iPSC 由来ニューロンの MEA データを用いた神経毒性予測と副作用リスク推定、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

松田直毅、永福菜美、石橋勇人、鈴木郁郎、機械学習を用いたヒト iPS 細胞由来ニューロンの MEA 測定による神経毒性評価法の開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

倉敷秀明、韓笑波、松田直毅、鈴木郁郎、高密度 CMOS-MEA によるラット海馬培養系の神経毒性誘発機能障害の解析、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

韓笑波、松田直毅、鈴木智夏、山中誠、鈴木郁郎、MPS-MEA システムで培養したヒト iPSC 由来ニューロンを用いた末梢神経障害評価系の新規開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

永福菜美、松田直毅、石橋勇人、鈴木郁郎、UHD-CMOS-MEA 計測による高感度な毒性検出と作用機序予測法の開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、

2025.7.2-4

横井れみ、松田直毅、石橋勇人、鈴木郁郎、UHD-CMOS-MEA を用いた脳オルガノイドおよび中脳-線条体アセンブロイドの機能解析、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025.7.2-4

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

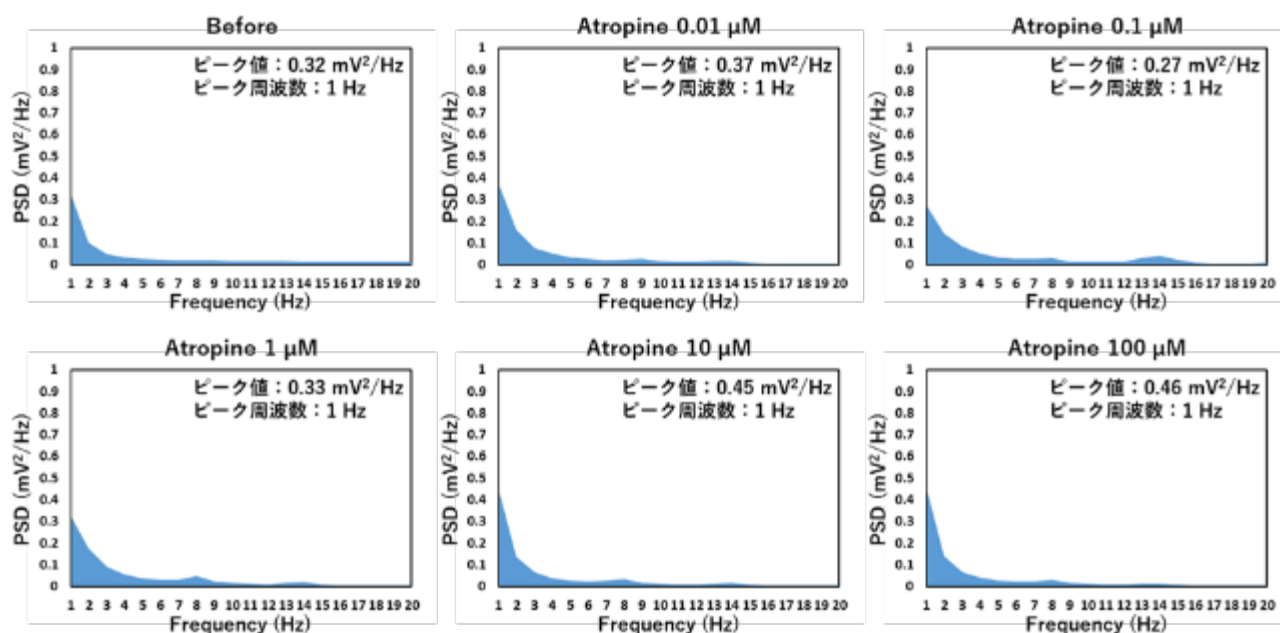


図 1: 脳スライスの MEA データにおける Atropine 試験時の FFT による PSD

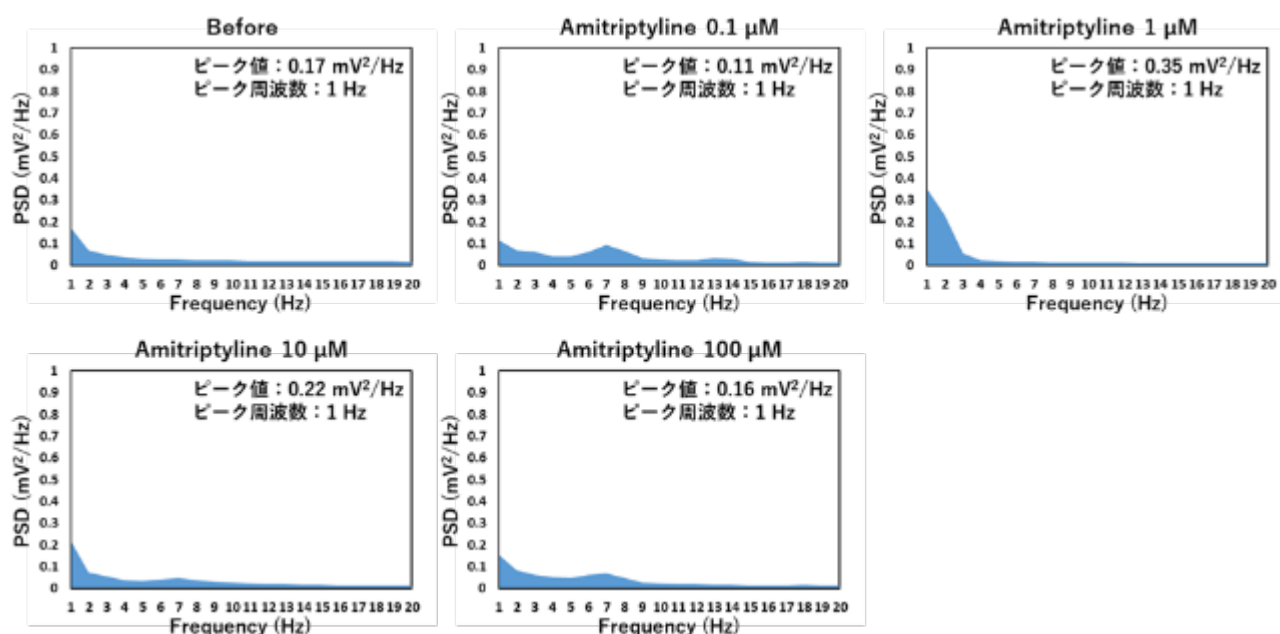


図 2: 脳スライスの MEA データにおける Amitriptyline 試験時の FFT による PSD

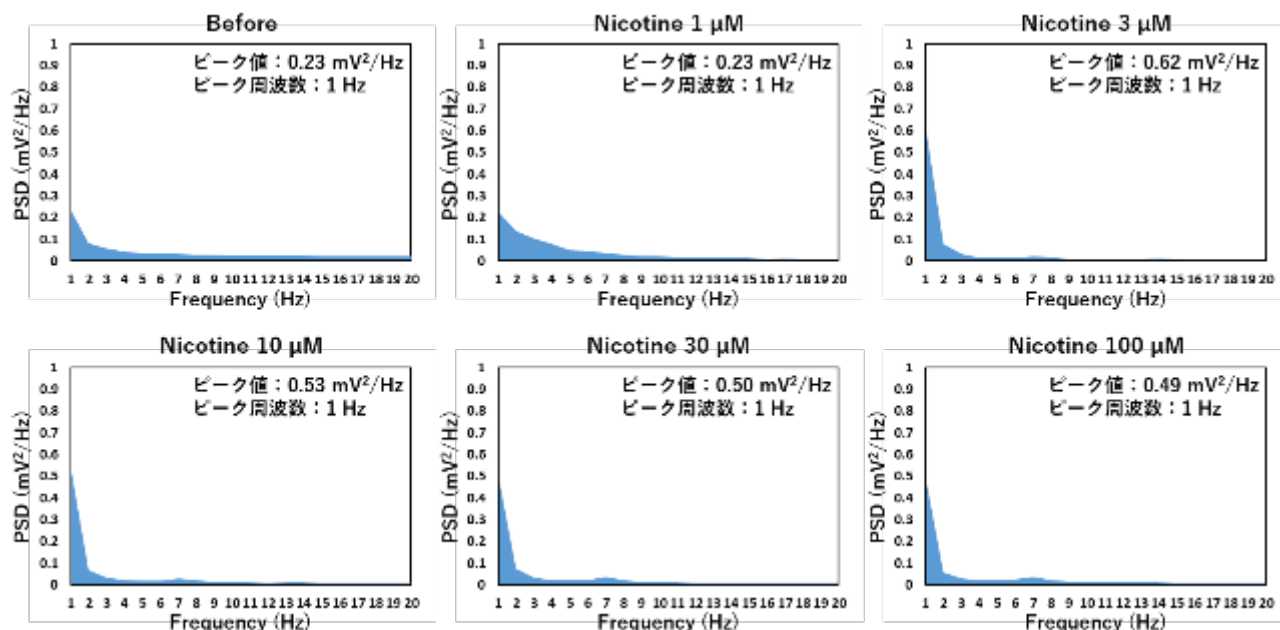


図 3: 脳スライスの MEA データにおけるニコチン試験時の FFT による PSD

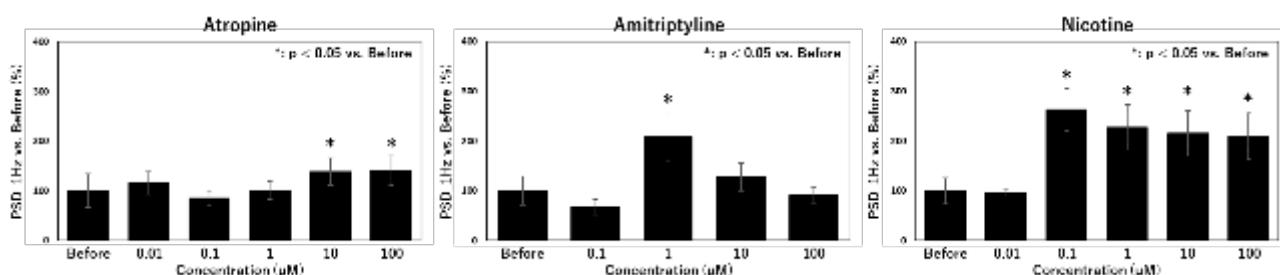


図 4: 脳スライスの MEA データにおけるピーク周波数(1Hz)の PSD

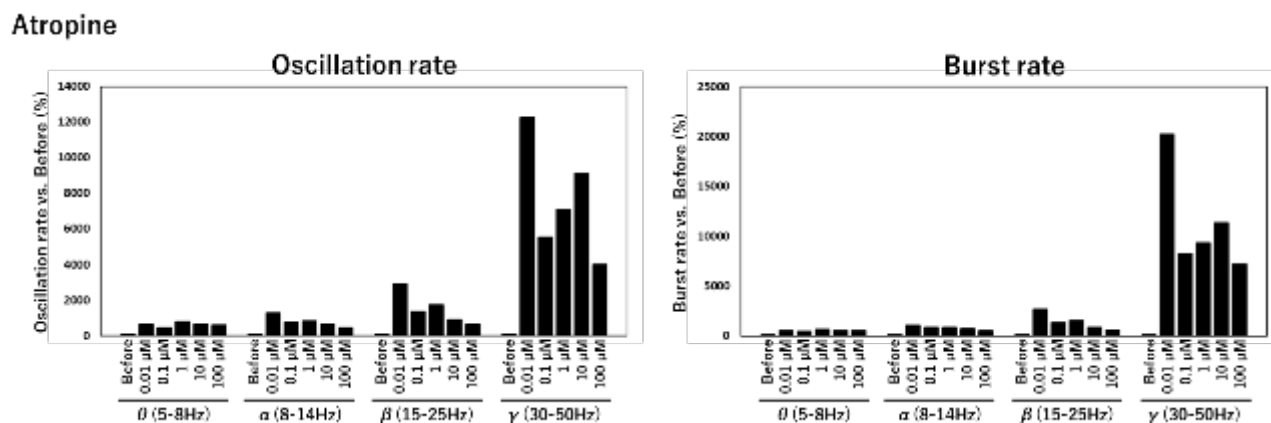


図 5: 脳スライスの MEA データにおける Atropine 試験時の Oscillation rate および Burst rate

Amitriptyline

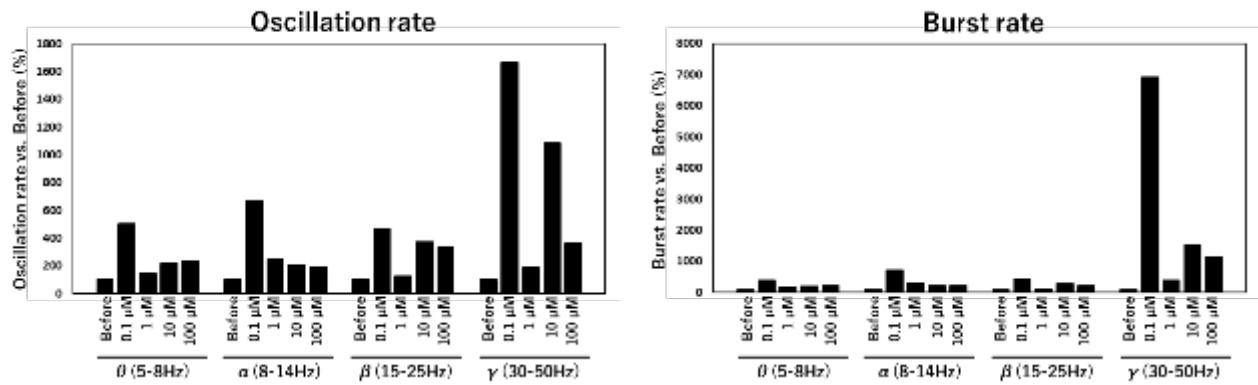


図 6: 脳スライスの MEA データにおける Amitriptyline 試験時の Oscillation rate および Burst rate

Nicotine

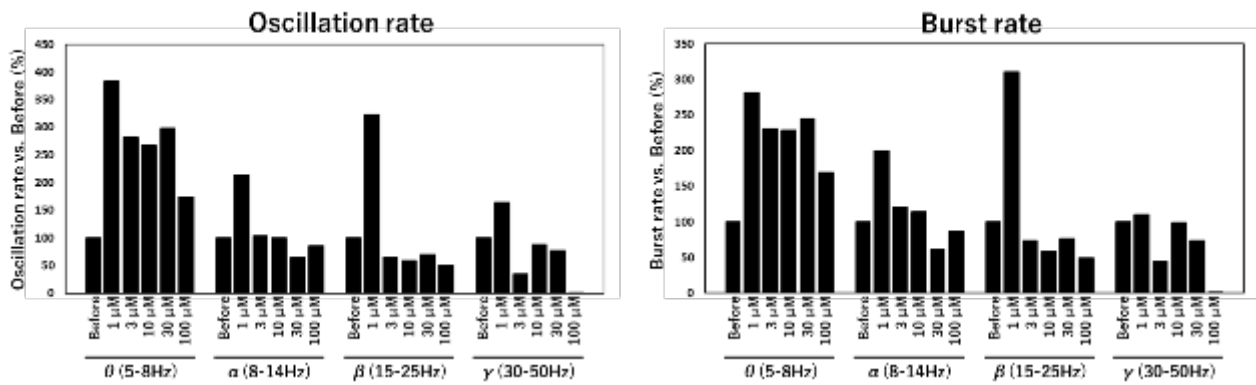


図 7: 脳スライスの MEA データにおける Nicotine 試験時の Oscillation rate および Burst rate

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taquahashi Y	Application of CNT in medicine: Measurement of Bioelectrical Potential in Non-Clinical Studies	Nanofiber	16 (1,2,3)	40-45	2025
高橋祐次	動物実験代替法と動物実験・毒性学の視点から	LABIO 21	95	5-8	2025

令和8年3月30日

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 齋藤 嘉朗

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター毒性部・動物管理室・室長
(氏名・フリガナ) 高橋 祐次・タカハシ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒	☐	☒	国立医薬品食品衛生研究所	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 齋藤 嘉朗

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター毒性部・室長
(氏名・フリガナ) 相崎 健一・アイサキ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒	☐	☒	国立医薬品食品衛生研究所	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

令和8年3月30日

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 齋藤 嘉朗

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究-人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター毒性部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 齋藤 洋克 ・ サイトウ ヒロカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒	☐	☒	国立医薬品食品衛生研究所	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

令和8年5月18日

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 東北工業大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小林 正樹【公印省略】

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 化学物質リスク研究事業
- 研究課題名 生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究
一人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発－ (25KD0301)
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院工学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 鈴木 郁郎 スズキイクロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 東京都立大学法人東京都立大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 大橋 隆哉

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
- 2. 研究課題名 生体情報の統合的評価を基盤とした急性毒性試験の基準策定と代替法開発に資する研究－人の健康影響評価の精緻化と動物福祉を充足する試験法開発－
- 3. 研究者名 （所属部署・職名）システムデザイン学部情報科学科・教授
（氏名・フリガナ）鈴木 敬久・スズキ ユキヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、都若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☐ 無 ☒ （無の場合はその理由：事後報告として行うため。）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。