

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした
新規急性経口投与毒性試験方法の開発
-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換-
(19KD1002)

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋祐次

令和4(2022)年3月

研究報告書目次

I. 総括報告書

バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発
-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換-

高橋 祐次 2

II. 分担研究報告書

1. バイタルサインセンサーの開発及び研究統括

高橋 祐次 9

2. 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

北嶋 聡 13

3. 急性経口投与毒性による行動様式影響における非侵襲的な新規バイタルサインの探索

種村 健太郎 18

4. バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発

相崎 健一 24

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

**バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発
-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換-(19KD1002)
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

急性毒性試験は時代と共に簡便化され、使用する動物数が削減された。しかし、試験のエンドポイントは動物の「死亡」のみであり、死因、標的臓器等その内容は一切考慮されていない。そのため、ヒトの中毒治療に有用ではないとの批判がある。一方、動物福祉の観点から「死亡」をエンドポイントとすることに強い批判がある。本研究は、ヒトの安全性確保に主眼を置いた上で、Reduction と Refinement により動物福祉の課題を解決する新規急性経口投与毒性試験方法の開発を目的としている。現在、急性毒性において使用されているエンドポイントを「死亡」からより精緻な「複数のバイタルサイン」に置き換え、化学物質の毒性強度の指標を「統計学」を背景とした「半数致死量(LD₅₀)」から「診断学」を基盤にした「概略の致死量」へ転換を図る。具体的には、1匹の動物から多項目に亘る毒性徴候を精緻に測定し、計算科学によって化学物質の急性毒性の強度と毒性標的の合理的判定基準を作成(スコア化)することで、ヒトが急性曝露された際の危険度をより正確に予測する。これにより、毒劇法の指定に関して、中毒事象を含むより現実想定される事故等に即した規制が可能となる。例えるならば、ヒトの急性中毒患者が救急外来で受ける諸検査に該当する所見を1匹の動物から取得する試験法の開発である。

本研究は、①バイタルサインセンサーの開発、②急性毒性試験における遺伝子発現変動解析、③急性毒性試験における行動解析、④バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発の4つの分担研究課題を設定している。バイタルサインセンサーの開発では、Carbon-nanotube yarn(CNT-Y)を用い、従来法に比較して侵襲性の極めて低い手法にて心電波形及び脳波を取得することに成功した。また、ラット用パルスオキシメータの改良を進めた。急性毒性試験における遺伝子発現変動解析では、代謝物によって毒性が発現すると考えられる4,4'-Dihydroxybiphenylのマウス用量設定実験、並びに70mg/kgを最高用量として本実験を実施、臓器のサンプリングを実施した。急性毒性試験における行動解析では、アセフェートとテロドトキシンを投与したマウスの行動様式と顔面表情について高速ビデオカメラ画像による経時的解析を行い、加えて超音波発声の測定を行った。その結果、活動量低下、痙攣、歩行異常、自発運動の消失、振戦を検出、表情観察では眼瞼腫脹と瞬目不全、半眼、流涙を明確に捉えることに成功した。一方でいずれの群においても超音波発声は確認に至らなかった。バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発では、主にAutoEncoder(AE)タイプのニューラルネットワークモデルを用いた「概略の致死量」を推定するためのAcute Toxicity Vital Signs Score定義について検討した。開発にはヒトやラット、マウスの心電波形データを用いた。その結果、AEモデルは予測性

能において、昨年度検討を行なった畳み込みニューラルネットワーク(CNN: Convolutional Neural Networks)モデルの性能を上回った。現時点では、血圧、体温は商業的に入手可能な装置を使用し研究を遂行しているが、新規経口投与毒性試験の実用化のためには、全てのバイタルサインセンサーを統合して実験者の利便性を高め、かつ、廉価な装置として開発する必要がある。

研究分担者

北嶋 聡	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 部長
相崎健一	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 第一室 室長
種村健太郎	東北大学大学院農学研究科 動物生殖科学分野 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、ヒトの安全性確保に主眼を置いた上で、Reduction と Refinement により動物福祉の課題を解決する新規急性経口投与毒性試験方法の開発である。現在、急性毒性において使用されているエンドポイントを「死亡」からより精緻な「複数のバイタルサイン」に置き換え、化学物質の毒性強度の指標を「統計学」を背景とした「半数致死量(LD₅₀)」から「診断学」を基盤にした「概略の致死量」へ転換を図る。

急性毒性試験は時代と共に簡便化され、使用する動物数が削減された。しかし、試験のエンドポイントは動物の「死亡」のままであり、死因、標的臓器等その内容は一切考慮されていない。そのため、ヒトの中毒治療に有用ではないとの批判がある。一方、動物福祉の観点から「死亡」をエンドポイントとすることに強い批判がある。そのため、代替法(Replacement)として、細胞毒性の IC₅₀ を指標として急性毒性を評価する方法が ICCVAM と ECVAM から提案されているが、難溶性物質、代謝活性化による毒性発現物質、心臓や神経系など臓器特異的な毒性評価を代替するに至っていない。

しかし、一般状態、心電波形、心拍、血圧、体温、呼吸、脳波などの「バイタルサイン」を指標とした更なる動物数の削減とヒトの安全性確保の向上を可能と

する「新規急性経口投与毒性試験方法」が、近年のIT デバイスの小型化と新素材センサーの出現により開発可能となった。具体的には 1 匹の実験動物から多項目に亘るバイタルサインを取得することにより毒性徴候を精緻に解析・定量化し、計算科学によって化学物質の急性毒性の強度と毒性標的の合理的判定基準を作成し、ヒトが急性曝露された際の危険度をより正確に予測する事を可能とする。これにより、毒物及び劇物取締法の指定に関して、中毒事象を含むより現実に想定される事故等に即した規制が可能となる。言い換えると、ヒトの急性中毒患者が救急外来で受ける諸検査に該当する所見を 1 匹の実験動物から取得する試験法の開発である。

本研究は二つの大きな柱からなる。第一の柱は、今までの情報や経験から選択した VS の諸項目の、急性毒性指標としての妥当性、再現性、信頼性、を確認する研究である。これには、①急性毒性発現における遺伝子発現変動解析、②急性毒性試験における行動解析の二つを分担研究課題として設定した。第二の柱は、選択した VS の諸項目を正確に、実験動物から測定するためのデバイスの改良である。これには、③新素材を用いたバイタルサインセンサーの開発、④バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発を分担研究課題として設定した。

B. 研究方法

B-1 バイタルサインセンサーの開発

1. 心電波形・脳波電極としての CNT ヤーンの性能評価

二層カーボンナノチューブ(Double-Walled Carbon Nanotube: DWCNT)から作成された Carbon-nanotube yarn (CNT-Y, Siddarmark LLC)を用い、心電波形(ECG)及び脳波(EEG)を取得する検討を行なった。CNT-Y は非金属材料であるため、半田付け

によって従来の電子回路に接続することができない。そのため、CNT-Y を中空電極内に通し圧着して結合した。皮膚に接触する部分を除き、電気的短絡を防ぐためにシリコーンゴムチューブ(外径:1.2mm、内径:0.6mm)で被覆した。

CNT-Y は動物の皮膚に縫合針を用い単結紮により皮膚に装着した。動物は、心臓の電気生理学的特性が異なるラット(ヘアレスラット、HWY/Slc)とモルモット(Slc:Hartley)を使用した。イソフルラン麻酔下でヘアレスラットまたはモルモットの頭部から背部にかけて皮膚 5 箇所、縫合針を用いて CNT-Y を結紮し、心電波形用に 3 箇所、脳波用に 2 箇所から電位を測定した。CNT-Y 電極は、生体信号増幅ユニット(BAS-301、Biotex)および電源を含む DC-DC コンバーター(IF-2、Biotex)に順次接続した。最終的に信号は、AD コンバーター(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、PC に取り込んだ。サンプリング周波数は 2kHz とした。

2. ラット用反射型パルスオキシメータの開発:

覚醒下非拘束ラットにおいて 24 時間以上の計測を可能とするラット用のパルスオキシメータと、データをリアルタイムでグラフ化するソフトウェアの開発を行った。非拘束を実現するため、Bluetooth モジュールを実装して無線化した。体動による影響を受けにくくするため測定は胸部とし、最小のモジュール構成反射型のパルスオキシメータを作製した。

なお、本装置は下記の研究協力者により開発を行った。

大久保佑亮 国立医薬品食品衛生研究所
毒性部 主任研究官

太田 裕貴 横浜国立大学大学院工学研究院
システムの創生部門 准教授

B-2 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

肝臓における代謝活性化が毒性発現に寄与していると考えられる 4,4'-Dihydroxybiphenyl について、

C57BL/6J マウスを用いて遺伝子発現変動解析のための用量設定試験を実施した。0.5%メチルセルロース溶液(0.5%MC)に懸濁し、0、62.5、125、250 及び 500 mg/kg の用量にて実験を行なった。

B-3 急性毒性試験における行動解析

8 週齢の雌 ICR マウスを用いて、アセフェート(300 及び 500 mg/kg)、テロドトキシシン(300 µg/kg)、及び溶媒対照群としてメチルセルロースを投与し、急性経口投与後における行動様式(移動量、移動様式、痙攣)、並びに顔面表情(眼、呼吸)への影響について、ハイスピードカメラによる動画データの取得による解析を試みるとともに超音波測定装置による超音波発声(USVs: Ultrasonic vocalizations)の測定を行った。

B-4 バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発

1. 学習・評価用データ:

開発中のバイタルサイン(VS)取得デバイスはまだ充分量のデータを生成していないため、完成時に得られるデータと同質のものとして、ヒトやラット、マウスの心電波形データを用いた。

また血圧やパルスオキシメータによる SpO₂、活動性(単位時間あたりの移動距離など)などのデータ処理を想定し、心電波形データと同様の処理が可能であることを検証した。

2. 解析計算及びソフトウェア生成:

異常検出に利用し得る人工知能アルゴリズムのコーディングについては、関連ライブラリが充実している Python 言語(ver.3.6.9)を使用した。機械学習ライブラリとしては Chainer(ver.7.4.0 若しくは 7.7.0)、PyTorch(ver.1.7.0+cu101)、GPU 処理ライブラリとして CUDA(ver.10.2.89)、mitdb からの心電波形データのダウンロード・処理ライブラリとして WFDB(ver.3.1.1)、arff 形式データの処理ライブラリとして arff2pandas(ver.1.0.1)、汎用データ処理ライブラリとして Pandas(ver.1.1.5)、numpy(ver.1.19.4 若しくは ver.1.19.5)、データ可視化ライブラリとして

Matplotlib(ver.3.3.3)を使用した。Python スクリプト実行環境としては Jupyter Notebook (ver.6.1.5) 或いは Google Colaboratory を使用した。

3. 計算精度確認:

計算精度は必要に応じて 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。

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)」、東北大学大学院農学研究科では、「国立大学法人 東北大学環境・安全委員会 動物実験専門委員会内規」に則って実施した。

C. 研究結果

C-1 バイタルサインセンサーの開発

1. 心電波形・脳波電極としての CNT ヤーンの性能評価:

電極の取り付け位置を検討した結果、ヘアレスラット及びモルモットの左側耳介、頸部中央並びに背部から電位を誘導し明らかな心電波形を得ることができた。脳波を解析した結果、ヘアレスラットでは 6Hz 以下、モルモットでは 2Hz 以下の周波数を有する電位波形であった。

2. ラット用反射型パルスオキシメータの開発:

非拘束下でデータ取得は可能となったが、体動の影響によるノイズが発生することが判明した。

C-2 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

用量設定実験では、125 mg/kg 以上で腎が硬化し、表面が粗造を呈した。250 mg/kg 以上で体重抑制、500 mg/kg で腎重量増加が認められた。本実験では、最高用量を 70 mg/kg とし、以下、20、7、0 mg/kg (溶媒:0.5%MC)として実施し、肝臓及び海馬のサンプリングを実施した。

C-3 急性毒性試験における行動解析

コントロール群はいずれのマウスにおいても投与後 0、30、60、90 分後において探索行動を行い、その活動量に違いは見られなかったが、アセフェート投与群において、投与 30 分後ではわずかに活動量が低下し、痙攣が観察され、60 分後では、活動量は明らかに低下し、痙攣、歩行異常が見られ、さらに 90 分後では、自発運動はほとんど消失し、振戦が観察された。また表情については、コントロール群はいずれのマウスにおいても投与後 0、30、60、90 分後における表情に変化はなかったが、投与 30 分後では、わずかな眼瞼腫脹と瞬目不全が観察され、60 分後では、眼瞼腫脹と瞬目不全が亢進しており、半眼も観察された。さらに 90 分後では、眼瞼腫脹と瞬目不全はさらに悪化し、流涙も見られた。一方でいずれの群においても超音波発声は確認に至らなかった。

C-4 バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発

昨年度は代表的な畳み込みニューラルネットワーク(CNN: Convolutional Neural Networks)モデルである ResNet34(arXiv:1512.03385)を用い、心電波形データでの判別性能を検討したが、今年度は異常検知によく使われる AutoEncoder について検討した。

心電波形データの学習には正常拍動のみ 500 件の心拍データを用いた。学習に用いなかった心電波形データに対して、学習済み AE で判別予測を実行した結果、正答率は 0.972 であった。

D. 考察

CNT-Y を電極とし心電波形については十分な電位変化を捉えることに成功した。脳波測定を目的とした電位誘導からは、筋電波形またはノイズとは明らかに異なる波形が得られた。本研究の脳波は、表面電極により信号を取得しており、これまで報告されている脳波波形とは異なる特性を有する可能性があるため、本研究に適切な解析方法を検討すると共に、そ

の特性を明らかにする必要がある。CNT-Yは皮膚結紮によって取り付け、電位測定を行なっているため、一般的に使用されている手法よりも簡便で侵襲性が低い。そのため、術後の回復期間を設ける必要はなく、急性毒性試験に対して極めて有用な方法であると考えられる。また、導電性ペーストが不要であること、長時間の使用においても分極しないことも利点である。なお、非拘束下での測定には無線通信装置が必要となるが、半導体等の部品の調達が非常に困難な状況でありまだ実現できていない。

4,4'-Dihydroxybiphenyl はラットにおいて 2,000mg/kg の用量で強度の黄疸がみられ、投与後 2 日目に 1/3 例が死亡する結果が得られている。毒性発現に肝臓での代謝が大きく関わっていることが示唆される。今後、遺伝子発現変動解析により、多臓器連関を含め解析を進めていく計画である。

行動解析においては、高速ビデオカメラを用いることで、表情の変化を明確にとらえる事に成功した。動物の表情から苦痛の程度を評価する Grimace Scale が開発されており、行動評価のデータとして加えることでより精緻な評価が可能となる。

異常を検知するプログラム開発において、今年度検討した AE モデルは予測性能において、昨年度の CNN モデル (ResNet34) の性能を上回った。特に CNN モデルでの成績が悪かった異常拍動予測については、AE の圧勝であり、異常検知における AE モデルの優位性が明らかになった。これは正常データのみで学習可能である AE の特性によるものであり、本研究の目的においては極めて有効な手法であることが確認された。最終目標である「概略の致死量」を推定するための Acute Toxicity Vital Signs Score (ATVSS, 仮称) を「定義」するためには、一次元データのみならず、二次元データ (画像、動画など) を含む、複数のバイタルサインデータ群を統合評価する必要があると考えられる。この統合評価については、各バイタルサインデータで学習した AE などのニューラルネットワークモデルを複数個、融合させるアンサンブル学習 (Ensemble learning) が汎用性が高く、尚

且つ高性能と予想されており、設計を進めている。今後引き続き整備を進める新規急性経口投与毒性試験では測定機器や試験施設を限定しない、柔軟で実用的なものであるべきで、そのためにはデータサイエンスの専門家でなくともデータ測定、学習、予測といった高度な解析処理が可能な解析計算システムを設計、構築するのが肝要と考えられる。

なお、本研究では実験動物で観察されたバイタルサインがヒトの所見と符合するか否かについて日本中毒学会の専門家の協力を得る予定であったが、当該専門家は救急医療に携わる医師であり COVID-19 への対応のため本年度は実現できなかった。

E. 結論

急性毒性試験は全ての毒性試験の起点となる重要な試験である。急性毒性試験のエンドポイントには多くの議論がありながら、改善が行なわれてこなかった (小野宏 1990)。死亡に至る時には重要な毒性徴候が現れるが、刻々と変化する毒性徴候を記録し化学物質のハザードを判定することは熟練者でも相当に困難であるため、判定が容易な死亡がエンドポイントとして採用されてきた。一方、バイタルサインの一部を自動測定する手法は、医薬品開発の安全性薬理試験で使用されるテレメトリー法が確立されているが、送信機を埋植する外科処置と術後の回復期間期間が必要であり、また、専用ケージおよび受信機を備えた実験室が必要であるため、費用の面から、また医薬品に比較してはるかに数が多い一般化学物質への急性毒性試験への導入は難しい。本研究を推進することにより、簡便かつ安価にバイタルサインの測定が可能となるため、ヒトの安全性確保、動物福祉を充足し、試験費用の低減と期間の短縮による効率化が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

○Taquahashi Y, Tsuruoka S, Morita K, Tsuji M, Suga

K, Aisaki K and Kitajima S, A novel high-purity carbon-nanotube yarn electrode used to obtain biopotential measurements in small animals: flexible, wearable, less invasive, and gel-free operation, *Fundam Toxicol, Sci.* 2022, 9(1),17-21
doi.org/10.2131/fts.9.17

Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata M, Kitajima S, Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals, *Fundam Toxicol, Sci.* 2021,8(6),169-175, doi:10.2131/fts.8.169

Hoyo M, Yamamoto Y, Sakamoto Y, Maeno A, Ohnuki A, Suzuki J, Inomata A, Moriyasu T, Taquahashi Y, Kanno J, Hirose A, Nakae D. Histological sequence of the development of rat mesothelioma by MWCNT, with the involvement of apolipoproteins, *Cancer Sci.* 2021 Jun;112(6):2185-2198. doi: 10.1111/cas.14873. Epub 2021 May 2.

Makiko Kuwagata, Takuro Hasegawa, Hiromasa Takashima, Makiko Shimizu, Satoshi Kitajima, Hiroshi Yamazaki: Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species. *J Toxicol Sci.* 2021; 46: 553-560. [doi.org/10.2131/jts.46.553]

Toshime Igarashi, Yukuto Yasuhiko, Ryuichi Ono, Erika Tachihara, Miki Uchiyama, Atsuya Takagi, Yu Takahashi, Makiko Kuwagata, Satoshi Kitajima: Diverse unintended on-target mutations induced by zygote genome-editing using CRISPR/Cas9 system. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2021; 8: 161-167. [doi.org/10.2131/fts.8.161]

Sakai K, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Potential of sperm small non-coding RNAs as biomarkers of testicular toxicity in a doxorubicin-induced mouse

model. *Biochem Biophys Rep.* 2021 Oct 22;28:101160. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101160. PMID: 34729424; PMCID: PMC8545667.

Kawahara T, Kanouchi M, Naniwa Y, Koyago M, Numabe T, Mizutani K, Tanemura K, Hara K. Persistence of undifferentiated spermatogonia in aged Japanese Black cattle. *Anim Sci J.* 2021 Dec;92(1):e13572. doi: 10.1111/asj.13572. PMID: 34254411; PMCID: PMC8365669.

Umezumi K, Kurata S, Hara K, Tanemura K. Caffeine induces sperm detachment from sperm head-to-head agglutination in bull. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jul 12;562:105-111. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.05.060. Epub 2021 May 26. PMID: 34049203.

Ogasawara S, Ezaki M, Ishida R, Sueyoshi K, Saito S, Hiradate Y, Kudo T, Obara M, Kojima S, Uozumi N, Tanemura K, Hayakawa T. Rice amino acid transporter-like 6 (OsATL6) is involved in amino acid homeostasis by modulating the vacuolar storage of glutamine in roots. *Plant J.* 2021 Sep;107(6):1616-1630. doi: 10.1111/tpj.15403. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34216173.

Sasaki T, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Behavioural effects in mice orally exposed to domoic acid or ibotenic acid are influenced by developmental stages and sex differences. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jun 18;558:175-182. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.080. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932777.

Ideta-Otsuka M, Miyai M, Yamamoto N, Tsuchimoto A, Tamura H, Tanemura K, Shibutani M, Igarashi K. Development of a new in vitro assay system for evaluating the effects of chemicals on DNA methylation. *J Toxicol Sci.* 2021;46(2):83-90. doi: 10.2131/jts.46.83. PMID: 33536392.

Makino Y, Hiradate Y, Umezumi K, Hara K, Tanemura

K. Expression and Possible Role of Nicotinic Acetylcholine Receptor ϵ Subunit (AChRe) in Mouse Sperm. *Biology (Basel)*. 2021 Jan 11;10(1):46. doi: 10.3390/biology10010046. PMID: 33440720; PMCID: PMC7826850.

健太郎、肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

J. Kanno, K.I.Aisaki, R.Ono, S.Kitajima, Analysis of murine liver mRNA expression, DNA methylation, and histone after repeated exposure to chemicals, *EUROTOX2021*(2021.9.29)

2. 学会発表

高橋 祐次:粉体の吸入剤研究開発を推進する非臨床安全性評価手法の開発、ラウンドテーブルセッション、日本薬剤学会第 36 年会、招待講演 (2021.5.14)

山本 栄一、高橋 祐次:吸入剤に係る薬物動態の新規イメージング技術、第 48 回日本毒性学会学術年会、シンポジウム (2021.7.9)

Taquahashi Y, Yamamoto E, makiko Kuwagata M, Saito H and Kitajima S, Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler formulation for small experimental animal and visualizing the spatial localization of an inhalant in rat lungs by mass spectrometry imaging, The 37th Annual Meeting of KSOT/KEMS, Invited (2021.11.2)

夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、Samik GHOSH、北野 宏明、水口 賢司、菅野 純、PPAR α リガンドの比較毒性オミクス、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

菅野 純、相崎 健一、小野 竜一、北嶋 聡、毒性 Omics と AI による慢性毒性予測、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

相崎 健一、小野 竜一、菅野 純、北嶋 聡、トランスクリプトミクスから見た発癌物質の特性、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

菅野 純、高木 篤也、相崎 健一、北嶋 聡、異物発癌に関わるトランスクリプトミクス特性、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

菅野 純、北嶋 聡、相崎 健一、齊藤 洋克、種村

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