

バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究
-診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定-(22KD1004)
分担研究報告書

分担研究課題 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

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
研究協力者:	齊藤洋克	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
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:	森山紀子	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部

研究要旨

本分担研究は、急性毒性発現時における海馬・肺・肝の遺伝子発現変動を取得し、多臓器間の連関解析により毒性発現機構の解明と人への外挿可能性向上を目的とした。マウスに各種化学物質を単回経口投与し、脳4部位(海馬を含む)、肺、肝の mRNA を対象に Percellome 法による網羅的遺伝子発現解析を実施した。Affymetrix 社 GeneChip を用い、4用量・4時点での取得データに対し、波面解析等を用いた教師なしクラスタリングにより解析を行った。令和4年度は 4,4'-Dihydroxybiphenyl および DTBHQ を対象に、肝におけるタンパク質変性、酸化ストレス、サイトカイン応答の活性化が示唆され、また海馬においては概日リズムに関与する遺伝子(PER1、PER2、CLOCK、CRY1/2 等)の変動が確認された。令和5年度は、Percellome Explorer を用いて試験データベース(382通り)と網羅的比較を行い、227の肝プロファイル中から 4,4'-D と類似反応を示す物質(インディゴ、硫酸アンモニウムアルミニウムなど)を抽出、肝におけるタンパク質変性の進行を示唆する遺伝子群が共通して確認され、前年度の知見が補強された。令和6年度はテトロドトキシンを用い、海馬における遺伝子発現変動から、デキサメタゾンや TNF などのストレス応答・炎症関連因子が抽出された。さらに、軸索輸送に関与しハンチントン病の病因遺伝子として知られる HTT が抽出され、海馬の機能変化との関連が示唆された。以上により、毒性に伴う神経系や肝での特徴的な分子応答が整理され、今後の急性毒性評価におけるバイオマーカー探索やヒト毒性予測への貢献が期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、Reduction と Refinement によりヒトの安全性確保に主眼を置いた新規急性経口投与毒性試験方法の開発である。本分担研究では、脳、肝、腎において、急性毒性発現時にどのような現象が生じているかを遺伝子発現変動解析により、バイタルサインの妥当性を考察し、人への外挿を図る。

B. 研究方法

本研究では、急性毒性発現時における海馬、肺、肝の遺伝子発現データを収集し、臓器連関の解析を

通じて毒性発現機構を明らかにすることを目的とした。令和4~6年度にかけて、12週齢雄性 C57BL/6J マウスに各種被験物質(4,4'-Dihydroxybiphenyl、DTBHQ、テトロドトキシン)を単回経口投与し、投与後2、4、8、24時間で海馬を含む脳4部位、肺、肝を採取、mRNA を Percellome 法により絶対定量化し、Affymetrix 社 GeneChip を用いた網羅的遺伝子発現解析を実施した。用量・時間依存性を含む発現変動データは、独自に開発した波面解析や Rsort ソフトウェアを用いた教師なしクラスタリングにより評価し、生物学的に有意と考えられる遺伝子を抽出し

た。さらに、Ingenuity Pathways Analysis (IPA, Ingenuity Systems Inc.)によりシグナルネットワークや制御因子を探索した。令和 5 年度には、解析結果を世界有数規模の *in vivo* トキシコゲノミクスデータベースである Percellome データベースと比較するため、独自開発の Percellome Explorer を用いて類似反応を示す化学物質群の抽出を行った。Percellome データベースは *in vivo* 系のトキシコゲノミクスデータベースとしては世界有数の規模となっており、現在では延べ遺伝子数にして 8 億 5 千万件が登録されている。この比較作業で扱うデータ量は膨大であるため、大規模比較解析を容易に実行可能な Percellome Explorer を使用し、各化学物質の曝露で変動する遺伝子リスト間で多対多の類似計算を行い、Percellome データベースの全レコードを検索して類似反応を示す化学物質を抽出した。

海馬を対象とした TTX 試験では、酢酸を含む酸性のメチルセルロース液を溶媒とし、GeneChip MOE430v2 を用いて約 45,000 プローブの解析を行った。投与溶液は pH3.5 で調製し、安定性を確保した。RNA は RNAlater 中で保存し、RNase の不活化を行った。得られたデータは、投与用量、時間、発現コピー数を軸とした 3 次元プロットとして視覚化され、遺伝子ごとの経時的かつ用量依存的変動を精密に評価した。

C. 研究結果及び考察

本研究では、急性毒性発現時の海馬・肺・肝の遺伝子発現変動を網羅的に解析し、毒性発現機構の解明を試みた。令和 4 年度には、4,4'-Dihydroxybiphenyl を 0~500 mg/kg で用量設定試験後、0、7、20、70 mg/kg で主試験を実施。肝で発現が増加した 1,425 ps 中 788 ps、減少した 859 ps 中 26 ps が生物学的変化と関連した。これらは、折りたたみ不全タンパク質反応、酸化ストレス応答 (Nrf2)、糖質コルチコイド受容体シグナルなどに関与しており、ATF4 や XBP1 が調節因子として抽出された。DTBHQ では海馬で 1,256 ps の発現増加中 87 ps、337 ps の減少中 1 ps が生物学的意義を持ち、概日リズム関連遺伝子 (PER1/2, CLOCK, CRY1/2) が変動。肝では 802 ps 中 63 ps の増加、296 ps 中 5 ps の減少が確認され、Nrf2 やサイトカ

イン因子 (TNF, IL1B 等) が関与。令和 5 年度は、4,4'-D による発現変動に注目し、Percellome Explorer で肝プロファイル 227 例と比較した結果、インディゴや硫酸アンモニウムアルミニウムなどが類似反応を示したが、共通遺伝子群の機能的意義は限定的で、主に ATF4/XBP1 を介したタンパク質変性が共通していた。これにより、前年度の知見が裏付けられた。加えて、4,4'-D はラットにおいて黄疸や死亡例が報告されており、本研究で示された小胞体ストレスの関与は、遅発性毒性の分子機構の一端を示唆する。令和 6 年度は TTX をモデルとし、300、100、30 μ g/kg を設定。海馬で 121 ps の発現増加が観察され、Upstream Analysis によりデキサメタゾン、TNF、cAMP 関連因子 (フォルスコリン、IBMX) を介したストレス応答が浮上。さらに、神経変性疾患関連の HTT が抽出され、軸索輸送異常との関連が示唆された。これらの結果から、化学物質による毒性は、臓器特異的な遺伝子応答に反映されるだけでなく、系統的なストレス応答や概日リズム異常、細胞内恒常性の破綻とも深く関連しており、本研究で得られた知見は、今後の毒性予測および新規毒性マーカーの探索に資する重要な基盤情報となることが示唆された。

* * 用量設定実験の結果、24 時間無作用量であった 300 μ g/kg を最高用量をとし、公比 $\sqrt{10}$ で除して 300、100、30 μ g/kg の投与用量を設定した。海馬において、比較的多くの遺伝子の発現変動が認められ (121ps の増加、減少はゼロ)、解析の結果、ストレス応答やサイトカインに係るシグナルネットワークが抽出された。具体的には、発現増加が認められる遺伝子の発現調節因子の探索の為に、*in silico* プロモーター解析を、IPA における Upstream Analysis を用いて検討した結果、ストレス応答に絡むデキサメタゾン、あるいはサイトカインである TNF が調節因子として抽出されてきた。また、フォルスコリンとイソブチルメチルキサンチンが抽出され、細胞内 cAMP レベルの増加が示唆された。興味深いことに、海馬での上流解析において、軸索輸送に関与していることが知られハンチントン病 (HD) の病因遺伝子であるが、正確な機能は未解明であるハンチンチンタンパク質 (HTT) が抽出されてきた。

D. 結論

本研究では、急性毒性試験における網羅的遺伝子発現解析を通じて、各化学物質の毒性プロファイルと関連する分子機構を明らかにした。令和4年度には、DTBHQ投与による海馬の概日リズム変調が神経毒性に関与する可能性を示唆した。5年度には、4,4'-Dに対するインフォマティクス解析を進めたが、新たな毒性分類は得られず、タンパク質変性の亢進が一貫して観察された。このことは、肝における遅発性毒性の可能性を示し、急性毒性にも時間経過を考慮した評価が重要であることを示す。6年度には、TTXによるapathy誘発にHTTシグナルネットワークが関与する可能性が示唆されたが、詳細な経路は未解明であり、今後の解析が求められる。また、apathyのような行動変容の客観的評価には、脳波などによる指標化が有用と考えられた。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Yuhji Taquahashi, Ken-ich Aisaki, Koichi Morita, Kousuke Suga, Satoshi Kitajima: Application of the matrix profile algorithm for detecting abnormalities in rat electrocardiograms. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2024; 11(6): 289-296. [doi.org/10.2131/fts.11.289]

Makiko Kuwagata, Yuko Doi, Hirokatsu Saito, Mariko Tsurumoto, Toshime Igarashi, Takuya Nishimura, Yuhji Taquahashi, Yoko Hirabayashi, Satoshi Kitajima: A 90-day repeated oral dose toxicity study of p-cymene in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2024; 11(4): 169-181. [doi.org/10.2131/fts.11.169]

Kiyoshi Hashimoto, Hiroshi Arakawa, Rikako Imamura, Takuya Nishimura, Satoshi Kitajima, Takuya Sato, Kazuhide Makiyama, Takehiko Ogawa, Satoshi Yokota: A novel alternative method for long-term evaluation of male reproductive toxicity and its recovery using a

pre-pubertal mouse testis organ culture system. *J Appl. Toxicol.* 2024; 44(5): 784-793. [doi.org/10.1002/jat.4584]

Hidenobu Miyaso, Satoshi Yokota, Kousuke Suga, Yui Hashimoto, Céline Kouno, Kenta Nagahori, Masahiro Itoh, Satoshi Kitajima: Histological differences between the central and peripheral areas of the testes of busulfan-administered mice. *J Toxicol Sci.* 2024; 49(4): 139-149. [doi.org/10.2131/jts.49.139]

Ryuichi Ono, Makiko Kuwagata, Mie Naruse, Akihito Watanabe, Masao Takano, Takuro Hasegawa, Hiromasa Takashima, Yusuke Yoshioka, Takahiro Ochiya, Yoko Hirabayashi, Satoshi Kitajima: Extracellular vesicle small RNAs secreted from mouse amniotic fluid induced by repeated oral administration of VPA to pregnant mice. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2024; 11(1): 37-56. [doi.org/10.2131/fts.11.37]

Takeshi Hase, Samik Ghosh, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Hiroaki Kitano, Ayako Yachie: DTox: A deep neural network-based in visio lens for large scale toxicogenomics data. *J Toxicol Sci.* 2024; 49(3): 105-115. [doi.org/10.2131/jts.49.105]

菅野 純、相崎健一、北嶋 聡: 遺伝子発現を指標とした毒性評価・予測, 単行本「化学物質の複合影響と健康リスク評価」, 2024; 第2章 複合曝露による毒性の評価手法 第1節, 医歯薬出版(東京) [ISBN: 978-4-263-73220-5]

齊藤洋克、北嶋 聡: 化学物質を発生・発達期に曝露した際の情動認知行動影響検出, 化学物質と環境: 化学物質と環境との調和をめざす情報誌, 184, 3-6, 2024

Jing Pu, Satoshi Kofuji, Yoshimi Okamoto-Uchida, Keiko Danzaki, Ruoxing Yu, Akira Suzuki, Satoshi Kitajima, Hiroshi Nishina: Lethal Phenotype-Based Database Screening Identifies Ceramide as a Negative Regulator of

Primitive Streak Formation. *Stem Cells*, 2023; 41(12):1142-1156
doi.org/10.1093/stmcls/sxad071]

Hirokatsu Saito, Yusuke Furukawa, Takahiro Sasaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Kentaro Tanemura: Behavioral effects of adult male mice induced by low-level acetamiprid, imidacloprid, and nicotine exposure in early-life. *Front. Neurosci.* 2023; 17:1239808. doi.org/10.3389/fnins.2023.1239808]

Hirokatsu Saito*, Kentaro Tanemura*, Yusuke Furukawa, Takahiro Sasaki, Jun Kanno, Satoshi Kitajima (*co-first author): Behavioral effects induced by the oral administration of acetamiprid in male mice during the postnatal lactation period or adulthood. *J Toxicol Sci.* 2023; 48(4): 203-210. doi.org/10.2131/jts.48.203]

Makiko Kuwagata, Masaru Tsuboi, Toshime Igarashi, Mariko Tsurumoto, Takuya Nishimura, Yuhji Taquahashi, Satoshi Kitajima: A 90-day repeated oral dose toxicity study of 2-Butylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one in rats *Fundam. Toxicol. Sci.* 2023; 10: 69-82. doi.org/10.2131/fts.10.69]

Takahiro Sasaki*, Hirokatsu Saito*, Yusuke Furukawa, Takashi Tominaga, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Kentaro Tanemura (*co-first author): Exposure to bisphenol A or its phenolic analogs during early life induces different types of anxiety-like behaviors after maturity in male mice. *J Toxicol Sci.* 2023; 48(4): 211-219. doi.org/10.2131/jts.48.211]

五十嵐智女、西村拓也、北嶋聡：細胞培養食品に係る開発や諸外国の衛生規制に関する最近の動向、月刊「食品衛生研究」、2023；通巻 885 号(73 巻 12 号)、公益社団法人日本食品衛生協会(東京)

齊藤洋克、北嶋 聡：化学物質を発生・発達期に曝露した際の情動認知行動影響検出、化学物質と環境：化学物質と環境との調和をめざす情報誌, 184,

3-6, 2024

Ryuichi Ono, Makiko Kuwagata, Mie Naruse, Akihito Watanabe, Masao Takano, Takuro Hasegawa, Hiromasa Takashima, Yusuke Yoshioka, Takahiro Ochiya, Yoko Hirabayashi, Satoshi Kitajima: Extracellular vesicle small RNAs secreted from mouse amniotic fluid induced by repeated oral administration of VPA to pregnant mice. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2024; 11(1): 37-56. doi.org/10.2131/fts.11.37]

Takahiro Sasaki, Hirokatsu Saito, Yusuke Furukawa, Takashi Tominaga, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Kentaro Tanemura: Exposure to bisphenol A or its phenolic analogs during early life induces different types of anxiety-like behaviors after maturity in male mice. *J. Toxicol. Sci.* 2023; 48(4) 211-219
https://doi.org/10.2131/jts.48.211

Satoshi Yokota, Hidenobu Miyaso, Toshinori Hirai, Kousuke Suga, Tomohiko Wakayama, Yuhji Taquahashi and Satoshi Kitajima, Development of a non-invasive method for testicular toxicity evaluation using a novel compact magnetic resonance imaging system. *J Toxicol Sci.* 2023 48(2) 48-57
https://doi.org/10.2131/jts.48.57.

相崎健一、小野竜一、菅野純、北嶋聡：Percellome プロジェクト～トランスクリプトミクスとエピジェネティクスによる毒性分子機序の探求～、日本薬理学雑誌, 2022; 157: 200-206. doi.org/10.1254/fpj.21122

高橋祐次、齊藤洋克、栗形麻樹子、北嶋 聡：加圧式定量噴霧式吸入器(pMDI)製剤のげっ歯類を対象とした鼻部ばく露装置の開発、中毒研究(Jpn J Clin Toxicol), 2022; 35: 255-59.[ISSN: 0 914-3777]

2. 学会発表

五十嵐智女、安彦行人、小野竜一、高橋 雄、桑形麻樹子、北嶋 聡：ゲノム編集によるノックインマウス作製時に生じた、オンターゲット部位の多様な変異と

その次世代伝達、第 71 回日本実験動物学会総会、京都、2024 年 5 月 29 日、ポスター

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、福岡、2024 年 7 月 3 日、口頭

横田 理，宮宗秀伸，菅 康佑，兼子 智，若山友彦，北嶋 聡：Reactive blue 2 の雄性生殖毒性評価への適用、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 5 日、口頭

小野竜一、桑形麻樹子、成瀬美衣、渡邊章仁、鷹野正生、長谷川拓郎、高島宏昌、吉岡祐亮、落谷孝広、平林容子、北嶋 聡：バルプロ酸(VPA)の妊娠マウスへの反復投与により誘導される羊水由来の細胞外小胞 Small RNA、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 5 日、口頭

齊藤洋克、横田 理、北嶋 聡：セルトリ細胞におけるビメンチンの免疫組織化学的变化と精子形成不全との関連、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 3 日、ポスター

五十嵐智女、西村拓也、北嶋 聡：細胞培養食品の開発や規制に関する最近の国際動向、第 51 回日本毒性学会学術年会、2024 年 7 月 4 日、ポスター

堀 正敏、三原大輝、後藤もも、徳永弥月、茶園貴志、黒澤珠希、北嶋 聡：細胞培養食品バイオハザード研究 2:培養細胞の遺伝子発現における老齢個体の影響と 継代による生体内有害物質合成/分解系の遺伝子変動、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 4 日、ポスター

高橋祐次、相崎健一、森田紘一、菅 康佑、辻昌貴、北嶋 聡：心電図の異常検出法としてのマトリックスプロファイルアルゴリズムの応用、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 4 日、ポスター

横田 理、前野 愛、北條 幹、辻 昌貴、森田 紘一、菅 康佑、相田麻子、広瀬 明彦、菅野 純、高橋祐次、北嶋 聡：多層カーボンナノチューブのマウス単回吸入曝露による肺負荷量の経時的変化、第 51

回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 4 日、ポスター

北嶋 聡：毒性学 revisited-生命科学のパラダイムシフトと毒性学の進展-、基調講演 6L-1「拮抗剤、分析と中毒」、第 46 回日本中毒学会総会・学術集会、(2024.7.24.)、神戸

五十嵐智女、西村拓也、北嶋 聡：細胞培養食品(いわゆる培養肉)の開発と安全性確保に関する最新動向—家畜・家禽以外の動物種を含めて—、日本動物学会第95回長崎大会、長崎、2024年9月14日、口頭

北嶋 聡：いわゆる培養肉の開発動向とその食品安全に関する諸外国の規制動向、日本食品化学学会第 40 回食品化学シンポジウム、(2024.11.15)、川崎

北嶋 聡：網羅的分子毒性学からみたヒトと化学物質との共生、シンポジウム 3S02m「ヒトとヒト、異種生物、そして環境との「共生」を考える」、APPW2025(第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会 合同大会)、2025.3.19、千葉

北嶋 聡：生命科学のパラダイムシフトと毒性学の進展、第 50 回日本毒性学会学術年会、横浜、2023 年 6 月 19 日

菅野 純，相崎 健一，小野 竜一，北嶋 聡，新型反復ばく露実験による PFOA の毒性発現分析 Clofibrate の網羅的エピジェネティック情報を参照して、第 50 回日本毒性学会学術年会、横浜、2023 年 6 月 19 日

Toshime Igarashi, Mari Matsumura, Izumi Ogawa Chiori Yakawa, Takahiko Hayakawa, Miyoko Ochi, Hirokatsu Saito, Takuya Nishimura, Makiko Kuwagata, Satoshi Kitajima, Recent trends in regulatory systems in other countries regarding the safety assurance of new food products including so-called cultured meat 10th International Congress of Asian Society of Toxicology, Taiwan on 17 – 20 July 2023.

桑形麻樹子、高島宏昌、長谷川拓郎、田中加奈子、羽田亮、山崎浩史、北嶋 聡:ウサギへのサリドマイド経口投与による精漿を介する発生毒性発現リスクの解明. 第 63 回日本先天異常学会学術集会 (2023.7.28-30)

Makiko Kuwagata, Hiromasa Takashima, Ryo Haneda, Kanako Tanaka, Takuro Hasegawa, Hi-roshi Yamazaki, Satoshi Kitajima: Possible ter-atogenic effects mediated by seminal plasma exposed to thalidomide in rabbits. EUROTOX2023. (2023.9.10-13)

北嶋 聡:トキシコゲノミクスからみた付加体科学、第 1 回付加体科学部会研究会 2023、岡山、2023 年 9 月 26 日

北嶋 聡:分子メカニズムに依拠した、迅速、高精度、省動物に適った毒性予測法の開発～食品トキシコゲノミクスを例に～、第 9 回 浜松毒性試験フォーラム 基調講演、浜松、2023 年 10 月 27 日

北嶋 聡:職域における環境因子による健康影響～化学物質によるヒト健康への影響評価に関する試験・研究～、第 38 回日本健康科学学会学術大会、東京、2023 年 12 月 2 日

北嶋 聡:創薬研究における薬理-病理連携の必要性: 毒性学の立場から -食品トキシコゲノミクスと薬理学-、第 96 回日本薬理学会年会、(2022.12.2)、横浜

相崎健一、小野竜一、菅野 純、北嶋 聡: Percellome プロジェクト ～トランスクリプトミクスとエピジェネティクス、インフォ マティクスによる毒性分子機序の探求～、第 96 回日本薬理学会年会、(2022.12.2)、横浜

高橋祐次、鶴岡秀志、大久保佑介、種村健太郎、相崎健一北嶋 聡:バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした急性毒性試験の近代化、第 96 回日本薬理学会年会、(2022.12.2)、横浜

小野 竜一、田埜 慶子、安田 智、佐藤 陽治、内田 恵理子、平林 容子、北嶋 聡 ゲノム編集技術を利用した際の、オンターゲット部位における非意図

配列の挿入と、その検出方法の確立 日本食品衛生学会第118 回学術講演会 2022.11.11 長崎(口頭発表)

J. Kanno, K.-I. Aisaki, R. Ono, S. Kitajima: Histone Modification, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeatedly Exposure to a Chemical. The XVITH International Congress of Toxicology (ICT2022), (2022.9.19), Maastricht, The Netherlands Oral.

五十嵐智女、藤井咲子、釣本真理子、高橋祐次、北嶋 聡、桑形麻樹子:ビスフェノール類似体 4,4'-(1,3-dimethylbutylidene)diphenol の卵巣摘出マウスにおける皮下および経口投与による子宮肥大試験 第 49 回日本毒性学会学術年会(2022.7.2)

菅野 純、相崎健一、小野竜一、北嶋 聡: Percellome project からみた毒性 AI の展望 第 49 回日本毒性学会学術年会(2022.7.2)

五十嵐智女、松村万里、小川いづみ、矢川千織、早川孝彦、越智美代子、齊藤 洋克、桑形麻樹子、北嶋 聡:「新規の食品」の安全性を確保するための諸外国の制度比較 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

齊藤洋克、種村健太郎、菅野 純、北嶋 聡:アセフェート単回経口投与による雄マウスの情動認知行動解析 -化学物質曝露影響から考える神経発達障害- 第 49 回日本毒性学会学術年会(2022.7.1)

大久保佑亮、菅野聖世、北嶋 聡、平林容子、福田淳二:ヒト iPS 細胞を用いたシグナル伝達かく乱作用のダイナミクスに基づく高精度かつ網羅的ヒト発生毒性試験法の開発、第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

菅野 純、相崎健一、小野竜一、北嶋 聡:新型反復曝露トランスクリプトミクスから見た発癌エピジェネティクスの考察 第 49 回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

高橋祐次、鶴岡秀志、大久保佑亮、相崎健一、北嶋 聡:バイタルサインの統合的評価による急性毒性

試験の致死性予測 第 49 回日本毒性学会学術年会(2022.6.30)

小野竜一、山本雄介、成瀬美衣、田邊思帆里、吉岡祐亮、相崎健一、広瀬明彦、落谷孝広、平林容子、北嶋 聡:cfDNA による毒性評価 第 49 回日本毒性学会学術年会(2022.7.2)

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