

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)
総合報告書

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、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。近年の情報技術の果実であるウェアラブルデバイスは、バイタルサインの取得を容易とし人の健康管理に利用されている。先行研究の成果により小動物でもその可能性が見出された本研究は【1】バイタルサイン測定器の更なる改良を進め、【2】in vitro 急性毒性試験代替法にて外れ値を示す化合物を動物に投与しバイタルサインを取得、【3】タンパク結合率測定と予測、【4】AI によるバイタルサインの統合的評価と致死性予測を目的とする。この結果、【5】人の中毒治療に利用可能な情報取得、【6】急性毒性試験の「人道的エンドポイント」として利用することで動物福祉を充足することが可能となり、また、【7】in vivo と in vitro のギャップを埋める情報が得られることから、代替法の開発に寄与できる。

令和 4 年度には、麻酔下ラットで新素材であるカーボンナノチューブヤーン(CNT-Y)を表面電極として使用し、イソフルラン麻酔下でヘアレスラットから心電波形(ECG)及び脳波(EEG)を測定を実現し、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンの影響を捉えることに成功した。毒性発現に関わる遺伝子発現変動解析では、4,4'-Dihydroxybiphenyl(4,4'-D)で肝のタンパク質変性が亢進していること、2,5-Di-tert-butylhydroquinone では海馬の概日リズムの乱れが示唆された。行動解析では、アセフェート、ニコチン、無水カフェイン、テトロドトキシンによる活動量の変化を観察したが、超音波発声は確認されなかった。さらに、Matrix Profile(MP)アルゴリズムによる ECG 異常検出が有用であることが示された。神経毒性予測については、ヒト iPS 細胞由来ニューロンの MEA 計測により ICCVAM の急性毒性試験代替法の開発において、予測性の低かった化合物を選定し、毒性リスク評価を実施した結果、毒性リスク評価法としての有効性が示された。

令和 5 年度には、CNT-Y を表面電極として用い、EEG と ECG を非拘束、覚醒下の動物から測定するためのトランスミッターの開発を行った。薬物動態を考慮するための一助として血漿タンパク結合率の測定を、in vitro 急性毒性試験で外れ値を示す 6 物質を対象に評価した。遺伝子発現変動解析では、4,4'-D のインフォマティクス解析により、4,4'-D と類似した反応を惹起する化合物のリストを抽出した。行動解析では、ホームケージ活動量測定によりアセフェートやニコチンによる活動量変動を検出した。ソフトウェア開発では MP アルゴリズムを CNT-Y を表面電極として測定した ECG に適用し、実際に異常値の検出が可能であることを示した。神経毒性予測では、独自手法による EEG バースト解析により、アミトリプチリンやアトロピンに特有の周波数変動を捉え、神経毒性評価におけるバイオマーカーの可能性が示された。

令和 6 年度では、ラットへの装着が可能な無拘束・覚醒下で使用できる 315MHz 帯のトランスミッターを持ち、アミトリプチリンやハロペリドールなど複数化合物投与時の ECG・EEG を測定。タンパク結合率は平衡透析法により評価されたが結合率が低い、または測定が困難であった。遺伝子発現変動解析では、海馬を対象にフグ毒であるテトロドトキシン(TTX)の影響を解析した結果、TTX による無気力状態(apathy)にハンチンチン

タンパク質 (HTT) のシグナルネットワークが関与している可能性が示唆された。行動解析ではプレパルスインヒビション (PPI) 試験を用い、アセフェート、カフェイン、ニコチンの投与による軽減率の経時的変動を観察した。統合解析のための、MP アルゴリズムを組み込んだアプリケーションソフトウェアを開発し異常値の自動抽出が可能となった。神経毒性予測では、EEG の解析を行い PSD (Power spectral density) およびバースト解析により化合物ごとの脳波周波数帯域への影響を詳細に評価したアミトリプチリン投与では高用量で周波数のシフトが観察され、バースト解析では β 波以上での活動増加が確認された。ニコチンでは高用量で $\theta \cdot \alpha$ 波を除いた帯域での変化が確認された。また、麻酔 (イソフルラン) による EEG への影響を明らかにし、解析前に麻酔からの回復時間が必要であることが明らかとなった。

以上より、本研究において開発した VS 取得技術と統合解析手法は、動物実験の負担軽減と人道的エンドポイント設定への応用可能性を有し、急性毒性試験の新たな評価指標としての展開が期待される。また、in vivo・in vitro 間のデータギャップを埋める情報として、代替法の整備・普及にも資するものである。

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
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、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。近年の情報技術の果実であるウェアラブルデバイスは、バイタルサイン (VS) の取得を容易とし人の健康管理に利用されている。先行研究の成果により小動物でもその可能性が見出された。本研究は【1】VS 測定器の更なる改良を進め、【2】in vitro 代替法にて外れ値を示す化合物を動物に投与し VS を取得、【3】血漿タンパク結合率測定、【4】AI による VS の統合的評価と致死性予測を目的とする。この結果、【5】人の中毒治療に利用可能な情報取得、【6】急性毒性試験 (ATS) の「人道的エンドポイント」として利用することで動物福祉を充足することが可能となり、【7】in vivo と in vitro のギャップを埋める情報が得られることから、代替法の開発に寄与できる。

被験物質は、ICCVAM (2006) の急性毒性試験代替法の開発で使用された 72 化合物の中で、in vitro 細胞毒性から LD₅₀ の予測において外れ値を示した 22 物質のうち入手可能な 17 化合物 (ジゴキシン、ブスルファン、シクロヘキシミド、1-フェニル-2-チオ尿素、N-フェニルチオ尿素、ジスルホトン、シアニ化カリウム、硫酸タリウム、ベラパミル塩酸塩、カフェイン、パラオキシ安息香酸プロピル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、5-アミノサリチル酸、フェノバルビタールナトリウム、ニコチン、L-アドレナリン) から選択した。また、先行研究で使用され背景データがあるアセフェート、ジヒドロキシビフェニル、DTBHQ、アミトリプチリン、テトロドトキシン (TTX) を用いた。

B. 研究方法

B-1 バイタルサインセンサーの開発

二層カーボンナノチューブ (Double-Walled Carbon Nanotube: DWCNT) から作製された 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った。CNT-Y を表面電極として利用するため、実験動物には電極装着が容易なヘアレスラットを使用して、有線及び無線を用いて ECG と EEG の測定を行った。無線方法では、315 MHz 帯と PPM 方式による軽量小型のワイヤレストランスミッターを独自開発し、ラットの覚醒・非拘束状態下での同時測定を試みた。信号は増幅後、2kHz でサンプリングし、データは PC に取り込んで解析された。測定はイソフルラン

麻酔下から覚醒後にかけて継続し、アミトリプチリンやニコチンなど複数の化合物投与による影響を評価した。また、赤外線サーモグラフィにより体表温度もモニターした。

さらに、一般化学物質のタンパク結合率を予測するモデルを構築し、予測性の低かった 6 物質に対して平衡透析法と LC-MS を用いて結合率を測定した。

B-3 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

急性毒性発現時の海馬、肺及び肝の遺伝子発現データを取得し、その臓器連関解析を実施した。モデル物質として、4,4'-Dihydroxybiphenyl、2,5-Di-tert-butylhydroquinone、及びテトロドトキシン (TTX)を用いた。動物は C57BL/6J マウスを用いた。金属製胃ゾンデ (KN-348、夏目製作所)を用いて強制経口投与し、投与後の時間 4 点 (投与 2, 4, 8 及び 24 時間後)、投与用量各 4 点からなる計 16 群、各群 3 匹、合計 48 匹の海馬の mRNA を採取し、GeneChip MOE430v2 (affymetrix 社)を用い、約 45,000 プローブセット(ps)の遺伝子発現の絶対量を Percellome 法により得て網羅的解析をおこなった。

B-4 急性毒性試験における行動解析

急性経口毒性試験における非侵襲的なバイタルサイン (VS)としての行動解析手法の確立を目的に、ICR マウスを用いて化学物質投与後の行動様式、体表温度、超音波発声、顔面動きなどを評価した。令和 4 年度には、アセフェート、ニコチン、無水カフェイン、テトロドトキシンを投与し、ホームケージ活動量とオープンフィールド活動量を測定した。また、超音波発声と 20 Hz 音刺激に対する反応性も試みた。令和 5 年度は同様の化合物を用い、活動量測定期間を延長し、超音波反応性の再検討を実施した。令和 6 年度はプレパルス・インヒビション (PPI) 試験を導入し、化学物質投与後の感覚反応の抑制効果を 2 時間後および 24 時間後に測定した。PPI は弱刺激が先行すると驚愕反応が抑制される現象であり、神経毒性の指標となる。

B-5 バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発

急性毒性試験における動物の ECG データを対象に、時系列解析アルゴリズムである Matrix Profile (MP)を活用した異常検知手法の開発とその実装を試みた。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、関連ライブラリが充実している Python 言語(ver.3.9.1)を使用した。汎用データ処理ライブラリとして Numpy (ver.1.19.5)、Pandas (ver.1.2.1)、データ可視化ライブラリとして Matplotlib (ver.3.3.4)、GUI ライブラリとして TKinter (ver.8.6.9)を使用した。また MP アルゴリズムの実装ライブラリとして matrixprofile (ver.1.1.10)を導入した。Python スクリプト実行環境としては Jupyter Lab (ver. 4.0.9)を使用した。

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。

B-6 脳波解析による神経毒性予測

急性毒性における神経毒性予測を目的に、ヒト iPS 細胞由来ニューロンおよび動物脳波データを用いた解析手法の開発と検証を行った。令和 4 年度には、Glutamatergic および GABAergic ニューロン、アストロサイトを共培養したヒト iPS 細胞由来の神経ネットワークを MEA プレート上で計測し、痙攣陽性・陰性化合物や予測性の低い化合物を対象に、スパイク検出および独自の 4-step 法により同期バースト発火を評価。13 種の神経活動パラメータから毒性リスクを推定する手法を確立した。令和 5 年度以降は、CNT ヤーン電極を用いて雌性ヘアレスラットから脳波データを取得し、アミトリプチリン塩酸塩、アトロピン、ニコチンの投与前後でデータをセクション分割して解析した。FFT によるパワースペクトル密度 (PSD) 解析でピーク値と周波数を定量化し、さらに特許取得済みのバースト解析法を用いて各周波数帯域ごとの Oscillation および Burst rate を算出して、薬剤による周波数依存的な脳波変化を調べた。令和 6 年度

には麻酔下と覚醒下のデータを比較し、意識状態が脳波解析に与える影響を評価。これら一連の解析により、被験化合物による神経毒性影響を定量的かつ多面的に捉えることが可能な評価体系を構築した。

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)」、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。また、本研究で実施したヒト iPS 細胞由来ニューロンの利用は、市販のニューロンであり、平成 30 年 8 月、令和元年 6 月に東北工業大学研究倫理審査委員会承認済である。

C. 研究結果

C-1 バイタルサインセンサーの開発

令和 4 年度の解析では、CNT-Y を用い、麻酔下有線測定により、明瞭な ECG が得られ、アミトリプチリン投与後には RS 波の一時的増高や T 波の増高など、薬剤に応じた電位変化が確認された。EEG についても同様に測定を行い、環境刺激に反応する波形や心拍・呼吸との同期が見られ、脳波としての可能性が示唆された。令和 5 年度には、非拘束下での測定を可能とする送受信装置の開発を進め、ラットに装着可能な軽量トランスミッターと仕様を定めたレシーバーを独自に開発した。令和 6 年度には、トランスミッターシステムにより化学物質(アミトリプチリン、ニコチン等)の投与時の変化を計測した。測定中に EEG、ECG のノイズとベースライン変動が観察されたが、これはアンテナの揺れに起因しており、皮膚と電極の接触変化ではないことが確認された。そのため、カフェインのように興奮性の薬物では安定した測定が困難であった。得られたデータはソフトウェア開発や脳波解析に活用された。

一方、タンパク結合率の測定では全体的に結合率が極めて低い、または一部物質では濃度測定ができなかった。

C-3 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

4,4'-Dihydroxybiphenyl を投与した肝を解析した結果、有害事象との関連を示唆するシグナルネットワークとして、折りたたみ不全タンパク質反応、酸化ストレス応答転写因子、糖質コルチコイド受容体シグナルが抽出されてきた。

TTX を投与した海馬では、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。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。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)が抽出された。

C-4 急性毒性試験における行動解析

令和 4 年度は、ホームケージおよびオープンフィールド活動量測定装置を用いて急性毒性物質(アセフェート、ニコチン、無水カフェイン、テロドトキシン)投与後の行動変化を解析した。ニコチンとアセフェートでは投与後活動量の低下が、テロドトキシンでは一時的な亢進後に急激な低下が確認された。無水カフェインは 12 時間後まで活動量が亢進した。オープンフィールドではすべての群で活動量が低下し、テロドトキシンとアセフェート群で顕著だった。ニコチン群では中央滞在時間が増加し、不安関連行動の変化が示唆された。超音波発声は全群で確認されなかった。令和 5 年度はホームケージ活動量を長時間測定し、アセフェート投与群では急速な活動量の低下と体重減少が確認された。無水カフェイン群では暗期の活動量亢進と正常な昼夜リズムの回復が観察された。令和 6 年度のプレパルス・インヒビション試験では、アセフェートおよびニコチン投与群に驚愕反応量の抑制と軽減率の増強が見られ、カフェイン群に

は顕著な差はなかった。これらの結果から、行動指標をバイタルサインとして活用する可能性が示唆された。

C-5 バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発

急性毒性試験における動物の ECG データを対象に、MP アルゴリズムを用いた異常検知手法の開発と実装を目的とし、3 年間にわたって実施した。令和 4 年度には MP の基本性能を検証し、完全自動の Pan-Matrix Profile には限界があるものの、周期的パターンサイズを適切に設定することで、高速かつ有効な異常検知が可能であることが示された。また、心電図に限らず機械音データなどへの応用可能性も確認された。令和 5 年度にはラットから CNT-Y を電極として用いて取得した ECG データに MP を適用し、事前の学習や前処理を行うことなく局所的な心拍異常や心停止に近い状態を検出できた。さらに、比較的性能の低い PC でも 50,000 点規模のデータを 5 秒以内で処理でき、リアルタイム解析の現実性が示された。R6 年度には、GUI ベースのアプリケーション「ECG_matrixprofile_analysis.py」を開発し、直感的な操作によって MP 解析を自動化・可視化できるシステムを構築した。このアプリケーションでは、ドラッグ&ドロップでデータ投入が可能で、パラメータ指定のみで解析が実行される。アミトリプチリンやニコチン投与後の覚醒・非拘束下データにおいても、前処理なしで高い精度の解析が可能であり、現場での即時対応性と実用性が大きく向上した。

C-6 脳波解析による神経毒性予測

本研究では、in vitro および in vivo における神経毒性予測手法の確立を目的に、多面的な解析を行った。令和 4 年度には、ヒト iPS 細胞由来の Glutamatergic・GABAergic ニューロンとアストロサイトを共培養した MEA 系を用い、Caffeine 投与による同

期バースト発火の濃度依存的増加を確認し、同期バースト関連パラメータが薬剤応答の有効な指標であることを示した。13 種の神経活動パラメータを抽出し、多変量解析と主成分分析によりリスク評価を行った結果、痙攣陽性化合物は濃度依存的に高リスクと分類され、陰性化合物では変化がなかった。さらに、ドーパミンニューロンを用いた系でも Nicotine によるリスク増加が確認され、細胞種に依存しない手法の汎用性が示された。同年度には CNT ヤーンを表面電極としたラット脳波測定も実施し、Amitriptyline や Atropine 投与による周波数帯域ごとの神経活動変化を FFT による PSD 解析と独自のバースト解析で定量化した。令和 5 年度には、非拘束・覚醒下での脳波データを取得し、個体差の影響や麻酔中止直後の一過性変動への配慮が必要であることを明らかにした。Amitriptyline では β 波帯域以上での Oscillation および Burst rate の上昇、Nicotine では複数帯域での変動が観察され、化合物ごとの特異な神経応答を的確に捉えた。

これらの結果から、MEA と脳波解析の組み合わせは、薬剤による神経毒性の濃度依存的・周波数依存的変化を精密に評価できる有力な方法であり、急性毒性試験への応用に高い有用性を持つことが確認された。

D. 考察

バイタルサイン測定においては、独自に開発したトランスミッターを用い、動物を覚醒下、非拘束状態で EEG と ECG を測定することが可能となった。一般に安全性薬理試験で使用されるテレメトリーシステムでは、体内に埋め込んだトランスミッターから磁気カップリングでデータを送信するが、距離が数 cm 以内に制限される。本研究では、急性毒性試験向けに侵襲性の低い装置を目指し、CNT-Y を表面電極として用い、トランスミッターをラット背部に装着し無線通信を採用した。体動によるアンテナの揺れが EEG や ECG のノイズの原因となった。通常のラットの動きでは問題

は少なかったが、カフェイン投与による激しい動きでは安定したデータ取得が困難であった。一方、CNT-Y と皮膚の接触による信号変動は少なく、CNT-Y は金属電極と異なり分極せず、表面電極として他にも有用な特性を持つ可能性が示唆された。アンテナを工夫することでノイズの低減が期待される。

急性毒性試験における遺伝子発現解析では、重篤な肝障害を誘発する 4,4'-Dihydroxybiphenyl では、折りたたみ不全タンパク質反応、酸化ストレス応答転写因子、糖質コルチコイド受容体シグナルとの関連が示唆された。TTX 投与によりマウス海馬でストレス応答、炎症、cAMP 上昇が示唆されたが、神経伝達関連分子の変動は少なかった。Perccellome データベースを用いた解析により、TTX と類似の変動を示す化学物質としてデヒドロ酢酸ナトリウム、サリドマイド、クロルピリホスが特定され、いずれも HTT の関与が示唆された。欧州食品安全機関(EFSA)は、海産二枚貝における TTX のリスク評価を実施し、マウスを用いた急性経口試験の結果に基づき、最も感度の高いエンドポイントとして「apathy(無気力状態)」が選択されている。TTX による apathy には HTT シグナルがその誘発に関与する可能性が示された。

行動解析において、ホームケージ活動量測定では、測定時間の延長が必要であることが示された。無水カフェイン投与群における活動量の顕著な亢進から投与用量の再検討が求められた。また、死亡に至るまでの行動異常を捉えることができたことから、今後は赤外線サーモグラフィとの併用が有効と考えられる。約 20 Hz の音による刺激では超音波発声は確認されず、これが外界音には反応しない行動であることが示された。プレパルス・インヒビション試験では化学物質による明確な差異が認められ、他の行動試験との併用による補正が必要とされた。

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、急性毒性試験における ECG データのリアルタイム解析を目的に、MP アルゴリズムの有用性を検討した。MP は学習不要で周期性のある時系列データに適しており、前処理なしに局所的な心拍異常や心停止の予兆を検出可能であった。従来の機械学習手法に比べて初期導入が容易で、汎用 PC

でも短時間で実行可能なため、試験中の即時解析に有効と考えられる。さらに、GUI ベースの解析ソフトを開発し、非専門者でも簡単に操作できるようにした。MP による異常検出は将来的に機械学習モデルの訓練データとしても活用でき、両手法の連携によるバイタルサイン評価体制の構築が期待される。

神経毒性予測では、in vitro および in vivo の脳機能指標を活用した神経毒性予測法を検討した。初年度の MEA 計測では、ヒト iPS 細胞由来ニューロンの自発電気活動を用い、多変量解析により細胞種を問わず予測可能な評価体系の有効性が示された。2 年目以降はラット脳波を FFT と独自のバースト解析で評価し、薬剤投与による周波数帯域別の神経活動変化を定量化。麻酔の有無による影響も解析し、状態依存性の重要性が示唆された。最終年度には個体差や行動状態を含めた解析により、覚醒下でも脳波変化を正確に捉えられることが示され、バイタルサインや一般状態観察との併用による評価精度の向上が期待された。これにより、in vitro と in vivo を統合した神経毒性評価体系の構築に向けた重要な知見が得られた。

E. 結論

本研究では、新素材 CNT-Y を用いた表面電極と独自開発のトランスミッターにより、覚醒下かつ非拘束状態のヘアレスラットから ECG および EEG の測定を可能とし、複数のモデル化合物投与による生理変化の検出に成功した。ECG データについては、MP アルゴリズムを用いたリアルタイム異常検知プログラムを構築し、致死性予測への応用可能性が示唆された。EEG は個体差の検討が必要ながらも、FFT による PSD 解析およびバースト解析により薬物特異的な変化を捉えることができた。さらに、TTX による apathy 誘発には、ハンチントン病関連の HTT シグナルネットワークに関与する可能性が示されたが、詳細なメカニズムは未解明である。今後は、脳波などを用いた apathy の客観的指標化とヒトへの外挿性評価が求められる。

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]

Hideobu 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

Harima R, Sasaki T, Kaneko T, Aso F, Takashima H, Toyama T, Hara K, Tanemura K, Saito Y. Ccdc152 is not necessary for male fertility, but contributes to maintaining sperm morphology. *J Reprod Dev.* 2024 Dec 13;70(6):396-404.

Yanai R, Mitani TT, Susaki EA, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Saito Y, Mizuma H, Nitta N, Kaneda D, Hashizume Y, Matsumoto G, Tanemura K, Zhang MR, Higuchi M, Ueda HR, Sahara N. A novel tauopathy model mimicking molecular and spatial aspects of human tau pathology. *Brain Commun.* 2024 Sep 19;6(5):fcae326.

Sasaki T, Islam J, Hara K, Nochi T, Tanemura K. Male mice are susceptible to brain dysfunction induced by early-life acephate exposure. *Front Neurosci.* 2024 Jul 10;18: 1404009.

Kaku K, Sasaki T, Hara K, Tanemura K. A single dose of clothianidin exposure induces varying sex-specific behavioral changes in adulthood depending on the developmental stage of its administration. *J Toxicol Sci.* 2024;49(7):301-311.

- Y. Ishibashi, N Nagafuku, S Kimura, X Han, I Suzuki, Development of an evaluation method for addictive compounds based on electrical activity of human iPS cell-derived dopaminergic neurons using microelectrode array, *Addiction Biology*. 29:e13443, 2024
- X. Han, N. Matsuda, M. Yamanaka, I Suzuki, Development of a Novel Microphysiological System for Peripheral Neurotoxicity Prediction Using Human iPSC-Derived Neurons with Morphological Deep Learning, *Toxics*, 12(11), 809, 2024
- Hojo M, Maeno A, Sakamoto Y, Yamamoto, Taquahashi Y, Hirose A, Suzuki J, Inomata A, Nakae D., Time-Course of Transcriptomic Change in the Lungs of F344 Rats Repeatedly Exposed to a Multiwalled Carbon Nanotube in a 2-Year Test., *Nanomaterials (Basel)*. 2023 Jul 19;13(14):2105.
- Shimizu M, Hojo M, Ikushima K, Yamamoto Y, Maeno A, Sakamoto Y, Ishimaru N, Taquahashi Y, Kanno J, Hirose A, Suzuki J, Inomata A, Nakae D., Continuous infiltration of small peritoneal macrophages in the mouse peritoneum through CCR2-dependent and -independent routes during fibrosis and mesothelioma development induced by a multiwalled carbon nanotube, MWNT-7., *J Toxicol Sci*. 2023;48(12):617-639.
- Miyauchi A, Akashi T, Yokota S, Taquahashi Y, Hirose A, Hojo M, Yoshida H, Kurokawa M, Watanabe W., Effects of inhalation of multi-walled carbon nanotube (MWCNT) on respiratory syncytial virus (RSV) infection in mice. *J Toxicol Sci*. 2023;48(7):411-420. doi: 10.2131/jts.48.411.
- Yokota S, Miyaso H, Hirai T, Suga K, Wakayama T, Taquahashi Y, Kitajima S., Development of a non-invasive method for testicular toxicity evaluation using a novel compact magnetic resonance imaging system., *J Toxicol Sci*. 2023;48(2):57-64. doi: 10.2131/jts.48.57.
- Kuwagata M, Tsuboi M, Igarashi T, Tsurumoto M, Nishimura T, Taquahashi Y, 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.
- Kuwagata M, Tsuboi M, Igarashi T, Tsurumoto M, Nishimura T, Taquahashi Y, Satoshi Kitajima: A 90-day dose toxicity study of 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-6-dodecyl-4-methylphenol in rats *Fundam. Toxicol. Sci*. 2023; 10: 59-68.
- Takahashi Y, Wakabayashi R, Kitajima S, Uchiyama H: Epichordal vertebral column formation in *Xenopus laevis*. *J Morphol*, 2023; jmor.21664
- Yokota S, Wakayama T, Miyaso H, Suga K, Fujinoki M, Kaneko S, Kitajima S: Reactive Blue 2 Labels Protamine in Late-Haploid Spermatids and Spermatozoa and Can Be Used for Toxicity Evaluation. *Andrologia*, 2023; 2023:7364862
- Pu J, Kofuji S, Okamoto-Uchida Y, Danzaki K, Ruoxing Yu, Suzuki A, Kitajima S, Nishina H: 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
- Saito H, Yokota S, Kitajima S: Immunohistochemical analysis of the vimentin filaments in Sertoli cells is a powerful tool for the prediction of spermatogenic dysfunction. *Acta Histochem*. 2023; 125(5): 152046.
- Sasaki T, Hara K, Tanemura K. Early-life exposure to acephate inhibits sexual development and induces testicular and ovarian toxicity in mice. *Reprod Toxicol*. 2023 Oct;121:108472. doi: 10.1016/j.reprotox.2023. 108472. Epub 2023 Sep 16.
- Saito H, Furukawa Y, Sasaki T, Kitajima S, Kanno J, Tanemura K. Behavioral effects of adult male mice

induced by low-level acetamiprid, imidacloprid, and nicotine exposure in early-life. *Front Neurosci.* 2023 Aug 16;17:1239808.doi:10.3389/fnins.2023.1239808.

Sasaki T, Saito H, Furukawa Y, Tominaga T, Kitajima S, Kanno J, Tanemura K. 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: 10.2131/jts.48.211.

Saito H, Tanemura K, Furukawa Y, Sasaki T, Kanno J, Kitajima S. 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: 10.2131/jts.48.203.

Sakai K, Hara K, Tanemura K. Testicular histone hyperacetylation in mice by valproic acid administration affects the next generation by changes in sperm DNA methylation. *PLoS One.* 2023 Mar 9;18(3):e0282898. doi: 10.1371/journal.pone.0282898.

Hasegawa A, Sasaki T, Islam J, Tominaga T, Nochi T, Hara K, Tanemura K. Effects of early-life tosufloxacin tosilate hydrate administration on growth rate, neurobehavior, and gut microbiota at adulthood in male mice. *J Toxicol Sci.* 2023;48(3):149-159. doi: 10.2131/jts.48.149.

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)

Ono R, Kuwagata M, Naruse M, Watanabe A, Takano M, Hasegawa T, Takashima H, Yoshioka Y, Ochiya T, Hirabayashi Y, Kitajima S: 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

西村拓也、西村次平、伊藤かな子、高橋祐次、医薬品開発における非臨床安全性評価の変遷、日本獣医師学雑誌第 61 号、2024.2.20

Horibata K, Takasawa H, Hojo M, Taquahashi Y, Shigano M, Yokota S, Kobayashi N, Sugiyama KI, Honma M, Hamada S. In vivo genotoxicity assessment of a multiwalled carbon nanotube in a mouse ex vivo culture. *Genes Environ.* 2022 Oct 19;44(1):24.

鶴岡秀志、高橋祐次、カーボンナノチューブのヘルスケア応用、2022, *Nanofiber* 13(1,2) 19-24

Tsunematsu T, Arakaki R, Sato M, Saito M, Otsuka K, Furukawa Y, Taquahashi Y, Kanno J, Ishimaru N., Exposure to Multiwall Carbon Nanotubes Promotes Fibrous Proliferation by Production of Matrix Metalloproteinase-12 via NF- κ B Activation in Chronic Peritonitis., *Am J Pathol.* 2022 Aug 10:S0002-9440(22)00240-1.

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, *Jpn. J. Clin.Toxicol.* 2022 35(3) 255-259

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.

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) 57-64.

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

Kanno H, Kurata S, Hiradate Y, Hara K, Yoshida H, Tanemura K. High concentration of dopamine treatment may induce acceleration of human sperm motility. *Reprod Med Biol.* 2022 Oct 1;21(1):e12482. doi: 10.1002/rmb2.12482. PMID: 36310655; PMCID: PMC9601866.

Kurata S, Umezu K, Takamori H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Exogenous gamma-aminobutyric acid addition enhances porcine sperm acrosome reaction. *Anim Sci J.* 2022 Jan;93(1):e13744. doi: 10.1111/asj.13744. PMID: 35699686; PMCID: PMC9286608.

Kawabe Y, Numabe T, Tanemura K, Hara K. Characteristics of alpha smooth muscle actin-positive peritubular cells in prepubertal bovine testes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jun 18;609:48-53. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.149. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35413539.

Hiradate Y, Harima R, Yanai R, Hara K, Nagasawa K, Osada M, Kobayashi T, Matsuyama M, Kanno SI, Yasui A, Tanemura K. Loss of *Axdnd1* causes sterility due to impaired spermatid differentiation in mice. *Reprod Med Biol.* 2022 Mar 30;21(1):e12452. doi: 10.1002/rmb2.12452. PMID: 35386379; PMCID: PMC8968163.

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)

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

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

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

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

種村 健太郎: 発達期トスフロキサシン投与による成長影響と成熟後の神経行動様式、第 51 回日本毒性学会学術年会(2024.7.3-5)

Ryua Harima, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura: : Cytoplasmic dynein 2 is required to the regulation of intra-flagellar transport system in sperm flagellum formation. SSR (Society for the Study of Reproduction) Annual Meeting 2024, Dublin, Ireland (the Convention Centre Dublin) (2024.7.15-19)

張磨 琉亜、原 健士朗、種村 健太郎:マウス

Tctex1d2 は体細胞系列の繊毛形成にはない、精子鞭毛形成に特有の機能をもつ、第 117 回日本繁殖生物学会大会(2024.9.22-9.25)

Nami Nagafuku, Naoki Matsuda, Yuto Ishibashi, Ikuro Suzuki, “Enhanced Cardiotoxicity Assessment through Propagation Pattern Analysis Using HD-CMOS-MEA in hiPSC-Derived Cardiomyocytes“, 2024 SPS Annual Meeting, 22-25 September, 2024, San Diego, USA

Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Kazuki Matsuda, Makoto Yamanaka, Ikuro Suzuki, “Predicting Peripheral Neurotoxicity on Soma or Axon through Morphological Deep Learning and Electrical Measurements Using an In Vitro Microphysiological System“, MPS World Summit 2024, June, 10-14, 2024, Seattle, USA

Ikuro Suzuki, Xiaobo Han, Kazuki Matsuda, Naoki Matsuda, Makoto Yamanaka, “In vitro analysis of drug-induced neuron degeneration by morphological deep learning on a novel microphysiological system“, FENS forum 2024, June, 25-29, 2024, Vienna, Austria

Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Makoto Yamanaka, Ikuro Suzuki, “Development of an in vitro assessment platform for drug-induced neuron degeneration based on morphological deep learning using cultured neurons in a microphysiological system“, Neuroscience 2024, October, 5-9, 2024, Cicago, USA

Y. ISHIBASHI, X. HAN, N. NAGAFUKU, N. MATSUDA, I. SUZUKI, “Functional analysis of synaptic network and single neuron in human iPSC-derived neurons using HD-CMOS-MEA“, Neuroscience 2024, October, 5-9, 2024, Cicago, USA

鈴木郁郎、ヒト iPS 由来神経細胞およびアストロサイトを用いた in vitro 痙攣毒性予測と作用機序予測、第 51 回日本毒性学会学術年会、2024 年 7 月 4 日、福岡

Nami NAGAFUKU, Naoki MATSUDA, Kazuki MATSUDA, Ikuro SUZUKI, “Cardiotoxicity evaluation method using HD-CMOS-MEA can predict drug action mechanism”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Chinatsu Suzuki, Makoto Yamanaka, Ikuro Suzuki, “In vitro analysis of drug-induced neuron degeneration by morphological deep learning on a novel microphysiological system”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

松田 直毅, 永福 菜美, 石橋 勇人, 鈴木 郁郎, “ヒト iPS 細胞由来ニューロンの MEA 計測における殺虫剤の神経毒性評価と作用機序予測”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

石橋 勇人, 韓 笑波, 永福 菜美, 松田 直毅, 鈴木 智夏, 鈴木 郁郎, “CMOS-MEA を用いた Field Potential Imaging によるヒト iPS 細胞由来神経ネットワークと単一ニューロンの機能解析”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

倉敷 秀明, 韓 笑波, 石橋 勇人, 鈴木 郁郎, “中枢神経系における薬物毒性評価のための神経細胞と星状膠細胞の信号分離”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

横井れみ, 永福菜美, 松田直毅, 石橋勇人, 鈴木郁郎, “平面微小電極アレイを用いたドラベ症候群脳オルガノイドにおける禁忌薬の評価”, 第 51 回毒性学会学術年会, 2024 年 7 月 3-5 日, 福岡

鈴木郁郎, 化合物評価における IVIVE への取り組み, LIFE2024, 2024 年 9 月 13 日, 東京

中村奈緒子, 帆足和希, 秋山翔太, 安田英莉, 松田直毅, 鈴木郁郎, 高木基樹, 岸田晶夫, 木村剛, 脱細胞化組織の組織学的評価への AI の応用, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 2024 年 10 月 28-29 日, 仙台

帆足和希, 松田直毅, 鈴木郁郎, 高木基樹, 岸田

晶夫, 木村剛, 中村奈緒子, 脱細胞化組織模倣画像の導入による ECM 構造特徴マップの拡張, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 2024 年 10 月 28-29 日, 仙台

鈴木郁郎, 超精密神経活動計測と AI 解析による創薬応用, 学振 R031 ハイブリッド量子ナノ技術委員会 第 18 回研究会, 2024 年 11 月 1 日, 東京

永福 菜美, 松田 直毅, 石橋 勇人, 鈴木 郁郎, “HD-CMOS MEA 計測による心毒性検出と作用機序予測法の構築”, 第 15 回スクリーニング学研究会, 2024 年 11 月 21 日, 東京

石橋 勇人, 永福 菜美, 久田 素, 鈴木 郁郎, “培養神経細胞の Ca オシレーション解析による発達神経毒性評価法の検討”, 第 15 回スクリーニング学研究会, 2024 年 11 月 21 日, 東京

Xiaobo Han, Naoki Matsuda, Makoto Yamanaka, Ikuro Suzuki, “A novel microphysiological system for assessment of drug-induced neuropathy using human iPSC-derived neurons with morphological deep learning”, 第 15 回スクリーニング学研究会, 2024 年 11 月 21 日, 東京

鈴木郁郎, in vitro MEA 試験による化合物の神経作用評価, 第 41 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 2024 年 11 月 25 日, 仙台

鈴木郁郎, ヒト由来神経細胞を用いた NAMs や MPS の利活用と国際動向, 第 47 回日本分子生物学会年会, 2024 年 11 月 28 日, 福岡

鈴木郁郎, in vitro 神経モデルを用いた化合物評価, 日本動物実験代替法学会 第 37 回大会, 2024 年 11 月 30 日, 宇都宮

高橋祐次, 微粒子毒性の in vivo 吸入毒性試験法と課題ー吸入毒性試験ガイドラインの変遷と吸入ばく露実験装置の開発についてー日本薬学会第 144 年会シンポジウム(2024.3.30)

Sato K, Taquahashi Y, Suzuki I. Possible

improvement of the increase in non-clinical evaluation predictability by in vivo imaging and MPS-The cases of the CNS seizure risk assessment and drug delivery to the alveoli. 日本薬学会第 144 年会シンポジウム(2024.3.30)

Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Okubo Y, Aisaki K, Kitajima S, New approach for assessment of acute oral toxicity by multiple parameters of vital signs: development of a less invasive method for measuring biopotential in small laboratory animal using carbon-nanotube yarn as surface electrodes, The 63rd Society of Toxicology Annual Meeting (2024.3.11)

Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Okubo Y, Aisaki K, Kitajima S, Improved acute toxicity study incorporating vital signs; a less invasive method for measuring biopotential in laboratory animal using CNT yarn, 10th International Congress of Asian Society of Toxicology (2023. 6.18)

高橋祐次、森田紘一、辻昌貴、菅康佑、相崎健一、北嶋聡、平林容子、先端素材カーボンナノチューブヤーンを使用した実験用小動物における低侵襲な生体電位測定法の開発, 第 70 回 日本実験動物学会総会 (2023.5.24)

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 (2023.6.19)

菅野純 ,相崎健一 ,小野竜一、北嶋 聡、新型反復曝露実験による 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、(2023.6.19)

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.

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

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)

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 (2023.9.26)

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 (2023.10.27)

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 (2023.12.2)

佐々木 貴熙、長谷川 彩乃、Islam Jahidul、原 健士朗、野地 智法、種村 健太郎: 有機リン系殺虫剤の発達気暴露が脳・腸へ及ぼす影響、第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-6.21)

加来 建之、佐々木 貴熙、原 健士朗、種村 健太郎:クロチアニジンの幼若期／思春期／成熟期暴露が及ぼす遅発行動影響とその雌雄差、第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-6.21)

張磨 琉亜、原 健士朗、種村 健太郎:Axdnd1 遺伝子欠損により生じる精子形成不全 ～非閉息性無精子症モデルマウスとしての有用性の検討～、

第 41 回日本受精着床学会総会・学術講演会
(2023.7.27-7.28)

佐々木 貴熙、齊藤 洋克、古川 佑介、富永 貴志、
北嶋 聡、菅野 純、種村 健太郎: Exposure to
bisphenol A or its phenolic analogs during early life
induces different types of anxiety-like behaviors after
maturity in male mice、第 46 回日本神経科学大会
(2023.8.1-8.4)

川邊 悠介、中川 俊徳、山田 紗也、種村 健太郎、
嶋 雄一、吉田 松生、原 健士朗: 精巣成長に沿っ
たマウス精子幹細胞でのラミニン発現の拡大とその
役割、第 116 回日本繁殖生物学会大会 (2023.9.24-
9.27)

張磨 琉亜、金子 尚志、原 健士朗、斎藤 芳郎、
種村 健太郎: セレノプロテイン P 翻訳抑制因子:
ccdc152 による精子形成への影響解析、第 116 回
日本繁殖生物学会大会 (2023.9.24-9.27)

夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、菅野 純:
PPAR α リガンドが惹起する遺伝子発現プロファ
イルの比較解析. 第 50 回日本毒性学会学術年会
(2023.6.19)

山田 隆志、大畑 秀雄、古濱 彩子、杉山 圭
一、本間 正充、瀬川 勝智、斎藤 嘉朗、相崎
健一、北嶋 聡、広瀬 明彦、増村 健一: 行政に
おける化学物質リスク評価を支援する AI を用いた
安全性予測プラットフォームの開発. 第 50 回日本
毒性学会学術年会 (2023.6.21)

Taquahashi Y, Yokota S, Tsuji M, Morita K, Suga K,
Hojyo M, Hirose A, Kanno J, Preliminary report on a
two-year, 4-week-interval intermittent whole body
inhalation study of the multi-walled carbon nanotube
(MWNT-7) in male mice, SOT 2023 Abstract
Number/Poster Board number: 4715/ P621
(2023.3.22)

Taquahashi Y, Tsuruoka S, Okubo Y Tanemura K,
Aisaki K, Kitajima S, Modernization of acute toxicity

testing with integrated assessment of multiple vital
signs as endpoints, 第 96 回日本薬理学会学術年会
シンポジウム (2022.12.2)

高橋祐次、DPI 製品化の課題: 粉体の吸入剤研究
開発における有効性・薬物動態・安全性の評価を
推進する非臨床評価手法の開発、第 13 回 粉末
吸入剤研究会シンポジウム(2022.11.24)

Taquahashi Y, Non-clinical Safety Issue in Pediatric
Drug Development: What issues are to be considered
from now on? 第 49 回日本毒性学会学術年会 シ
ンポジウム(2022.7.2)

高橋 祐次、動物を用いない新たなリスク評価アプ
ローチ法の開発: In vivo 毒性試験の経験に基づく
NGRA による安全性評価手法に関する考察、日本
動物実験代替法学会 第 35 回大会 (2022.11.20)

Taquahashi Y, Yokota S, Hirose A, Kanno J
Streamline of chronic inhalation exposure study
protocol for nanomaterial, 第 49 回日本毒性学会学
術年会 シンポジウム(2022.6.30)

Taquahashi Y, Tsuruoka S, Aisaki K, Okubo Y
Kitajima S, An approach to prediction of mortality in
acute toxicity studies by integrated assessment of
vital signs, 第 49 回日本毒性学会学術年会 シン
ポジウム(2022.6.30)

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 一食品トキシコゲノミクス
と薬理学一、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:
Pericellome 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

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、栞形麻樹子: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、栞形麻樹子、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)

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)

佐々木 貴熙、原 健士朗、種村 健太郎:発生-発達期のアセフェート曝露による性成熟への影響評価、第24回環境ホルモン学会研究発表会(環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.14-16)

佐々木 貴熙、原 健士朗、種村 健太郎: アセフェートの発生-発達期慢性曝露が雌雄の生殖能成熟に及ぼす遅発性影響評価、第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)

長谷川 彩乃、佐々木 貴熙、原 健士朗、Jahidul ISLAM、野地 智法、種村 健太郎:発達期ニューキノロン系抗菌薬(TFLX)投与による成熟後の行動影響と腸内細菌叢解析、第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30-7.2)

張磨 琉亜、平舘 裕希、原 健士朗、種村 健太郎:精子完成におけるダイニン関連因子(Axdnd1)の機能解明、第115回日本繁殖生物学会大会 (2022.9.11-7-9.14)

Takahiro Sasaki, Kenshiro Hara, Kentaro Tanemura, The effects of early life exposure to acephate on sexual maturation in male and female. The XVith International Congress of Toxicology, (2022.9.18-7-9.21)

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

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし