

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 Framework 4.8 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 7.5 fps 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 30 fps 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 $30^{\circ} \sim 60^{\circ}$ 、 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 μM 、アミトリプチリン塩酸塩で 1 μM 、ニコチンで 0.1 μM 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 μM 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 μM 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 μM 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