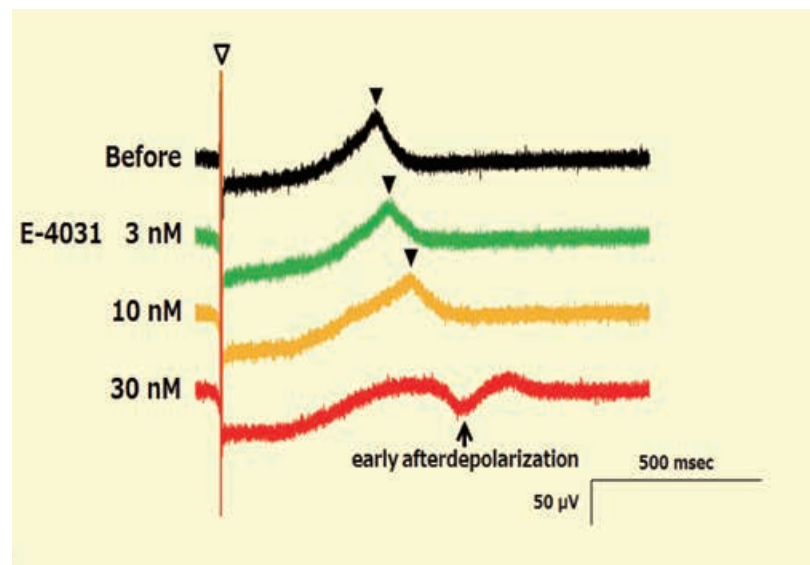
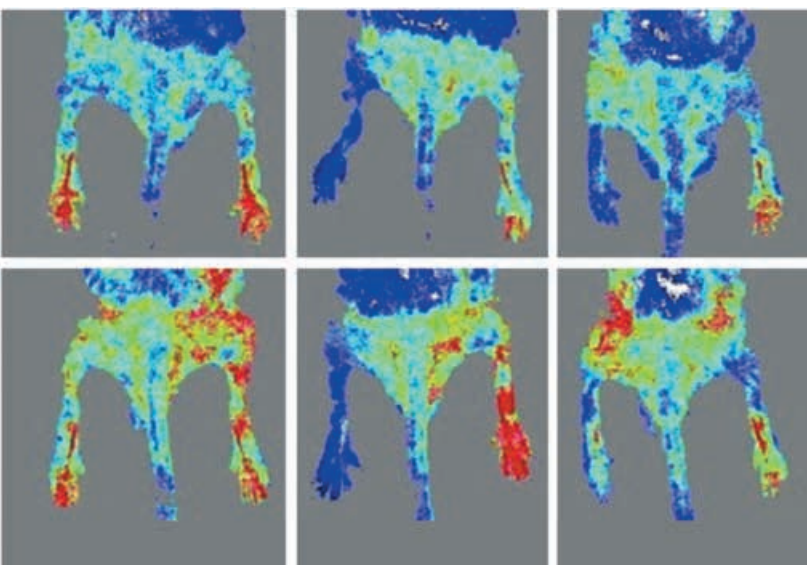
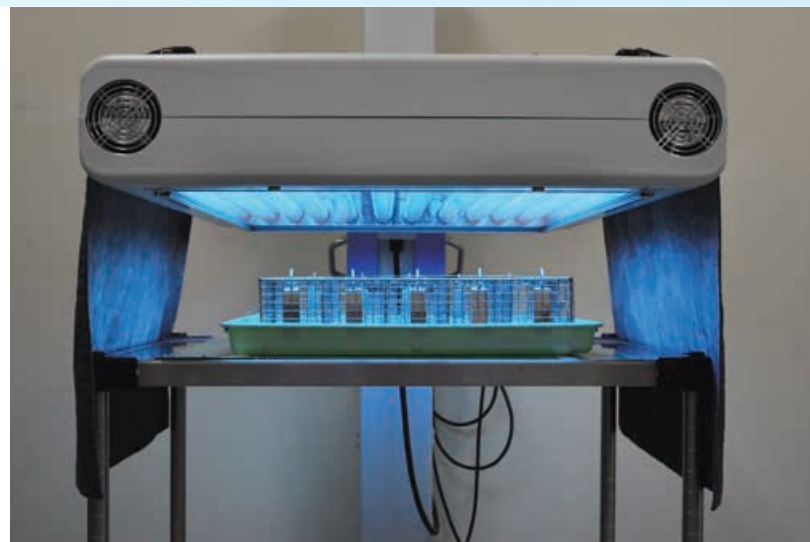
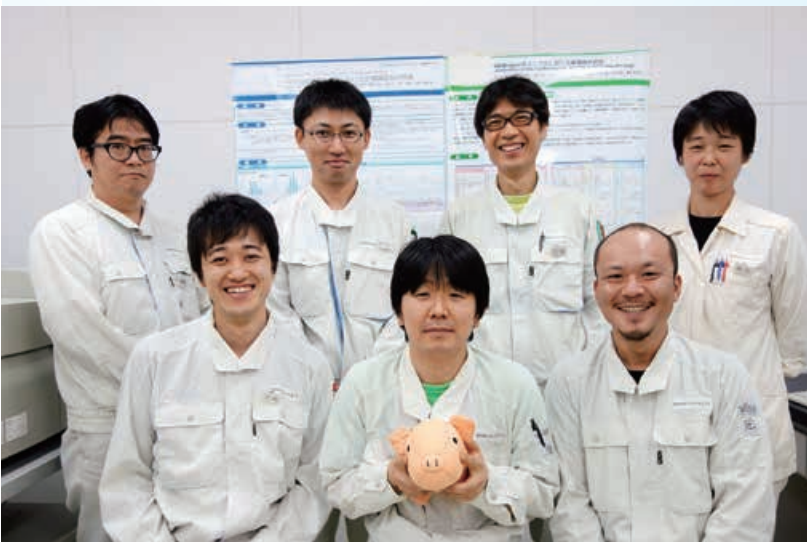


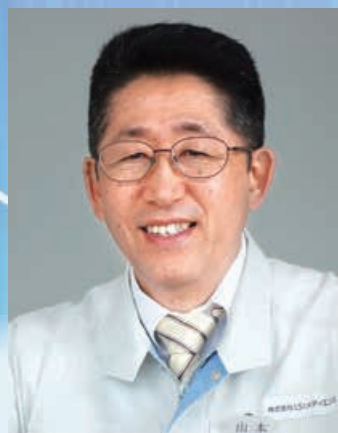
非臨床 News 第4号



はじめに 鹿島研究所長 山本 恭之	2
最新研究紹介	
◆ミニブタ (Göttingen Minipigs) を用いた心血管系への影響評価	3
◆再生医療領域の受託サービス	4
◆ラットを用いた全身光毒性試験	6
学会発表実績 / 投稿実績 (2013年1月～2014年7月まで)	7
トピックス	
1. 第11回 OECD GLP 査察官トレーニングコースで講演	8
2. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈作用評価の受託開始	8
3. センター内オープン ADME 勉強会を開催	8



はじめに



鹿島研究所長
山本 恭之

平素は格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。
このたび、第4号の発刊にあたり、鹿島研究所の紹介をさせていただきます。

非臨床試験を主に実施している試験研究センターは、鹿島研究所と熊本研究所の2施設で構成されています。どちらの研究所においても、ご依頼いただいた各種試験をGLPあるいは信頼性基準下で実施できる体制を有しております。

鹿島研究所は、茨城県の東南端、神栖市の中ほどに位置し、東京駅からは高速バスとタクシーを乗り継いで約2時間の距離に立地しております。東は太平洋、西は利根川に挟まれ、夏は涼しく、冬は暖かい、比較的穏やかな環境の地域です。

10月1日現在、当研究所には259名在籍しており、お客様からのご要望にお応えすべく、日々業務に励んでおります。当研究所の業務内容といたしましては、一般毒性試験及び生殖発生毒性試験、免疫毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験に加えて、安全性薬理試験、薬物動態試験、TK/PK試験等で数多くの実績を有しております。また、新規技術の導入に努め、様々なノウハウを要する吸入試験、あるいは我が国で初めて受託を開始した微生物農薬の安全性試験、及びミニプタを用いた安全性試験など、あらゆる分野のユニークなニーズにもお応えしております。

今年は5月に農薬のGLP査察、6月に医薬品のGLP調査を受けました。お客様で農薬については、指摘事項なしで施設として『適合』との評価を戴きました。また、医薬品についても8月に適合確認書を受領し、不適合事項なし、改善すべき事項なしということで『A評価』を頂戴しました。

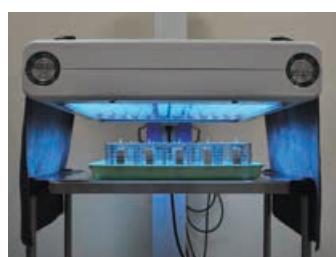
GLP調査は終了いたしました。ひと息つく間もなく、来年早々に予定されているAAALAC International (国際実験動物ケア評価認証協会) 認証の継続審査を目指して、準備に追われている毎日です。AAALACの完全認証取得までの道のりは山あり谷ありの非常に険しいものでした。すなわち、認証申請の準備中に、2011年3月11日の東日本大震災の対応のため作業の一時中断を余儀なくされ、また「実験動物の管理と使用に関する指針 第8版」の改訂に遭遇したりという状況でした。これらを乗り越え、多少時間は掛かりましたが、より良い動物実験環境の実現・維持のため所員一丸となって改善に取り組み、2012年11月に鹿島研究所と熊本研究所を合わせて認証を得ることができました。認証取得後も日々改善を継続して今日に至っております。私たちは適正な動物実験を実施できる施設として、今後も更なる向上を目指し、課題に取り組んでいく所存でございますので、皆様からご指導、ご鞭撻を戴けると幸甚に存じます。

今後とも末永くお付き合い戴けますよう、よろしくお願い申し上げます。

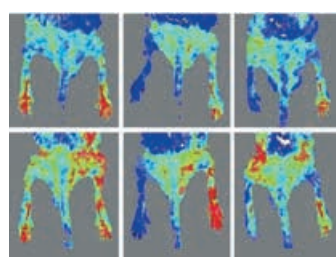
表紙写真紹介



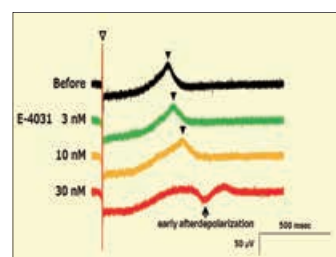
鹿島研究所
後列左から小田切、坂井、川端、根岸研究員、
前列左から平嶋、落合、津村研究員



紫外線照射装置



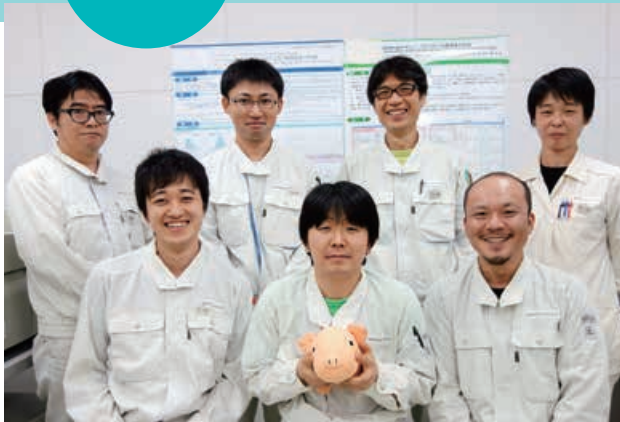
虚血側枝の血流画像 (代表例)
上段は対照群、下段はシロスタゾール群
左列はPre、中央は虚血後1~2h、
右列は虚血後7日の画像



ヒトiPS細胞由来心筋細胞の細胞外電位

安全性
薬理

ミニブタ (Göttingen Minipigs) を用いた心血管系への影響評価



鹿島研究所
後列左から小田切、坂井、川端、根岸研究員、
前列左から平嶋、落合、津村研究員

週間以上の回復期間をおいて実験に使用しました。血圧測定用カテーテルは大腿動脈より挿入し、腹部大動脈に留置しました。心電図電極は陰極を左心房付近の心嚢膜に、陽極を心尖部付近の心嚢膜にそれぞれ留置しました (心外膜心電図)。血圧、心拍数及び心電図の測定は無麻酔、無拘束下で測定しました。またヒトにおいて血圧及び心電図に影響のある薬剤である nifedipine 及び moxifloxacin (経口投与) を用い、その反応性を調べました。

[結果]

ミニブタの血圧及び心拍数を24時間測定したところ、イヌ及びサルと比べ、投与や観察等の実験操作の影響は極めて小さく、安定した血圧及び心拍数のデータが得られました。心電図では、自動解析が可能な波形が取得でき、ノイズが少ないことからほぼ24時間の全波形を解析することが可能でした。薬物の作用としては、nifedipineの血圧降下作用及びそれに伴う反射性頻脈 (Fig. 1) 並びにmoxifloxacinのQT間隔延長作用 (Fig. 2) を捉えることができました。

[まとめ]

ミニブタは、イヌ、サルと比べ、実験操作による血圧及び心拍数の変動が小さく、外部刺激による影響が少ない安定したデータを取得することができると考えられます。これは、テレメトリー試験において、理想的なことであり、ミニブタの有用性は高いと考えられます。また各種薬剤への反応性から、ミニブタはイヌやサルと同様に心血管系への影響評価に用いることが可能であると考えられました。

(原稿執筆/落合 陽介 E-mail:ochiai.yousuke@mn.medience.co.jp、川端 貴太 E-mail:Kawabata.Kanta@mw.medience.co.jp)

[目的]

近年、ミニブタはイヌやサルに代わる実験動物として注目されています。ミニブタの特徴として、循環器系、消化器系、免疫系、皮膚組織などがヒトと類似していることが知られており、中でも冠状動脈の分布等の構造の類似性から、心臓の外科的手術や血管及び心筋の再生医療の研究に用いられています。今回、当社では心血管系への影響評価におけるミニブタの有用性を確認するため、テレメトリー試験を行いました。

[方法]

雄性ミニブタ (Göttingen Minipigs) にテレメトリー送信器を留置し、2

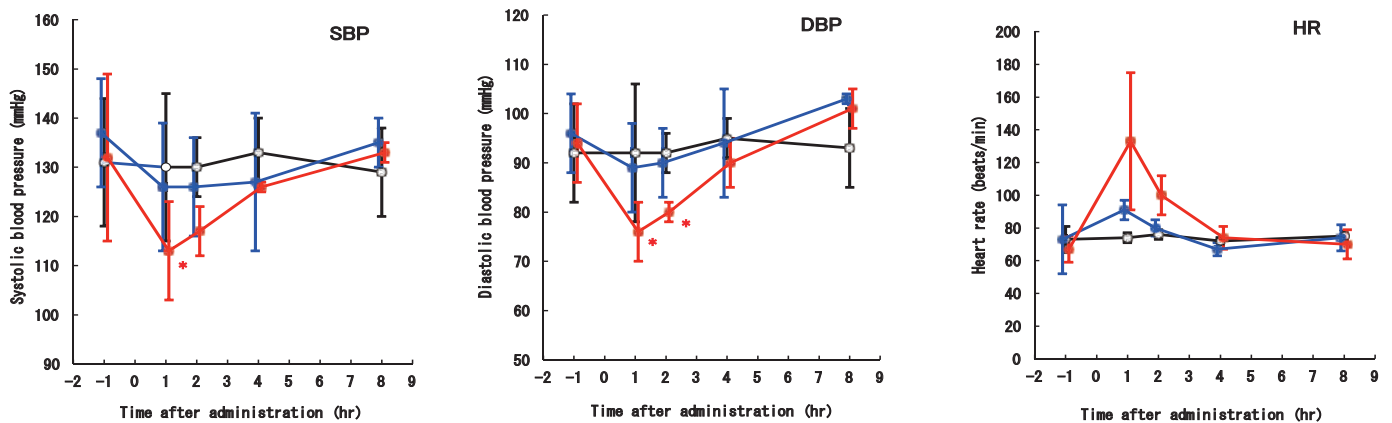


Fig. 1 Nifedipine投与における血圧及び心拍数の変化(n=3)、○ Vehicle、● 0.3 mg/kg、● 1 mg/kg
* : P < 0.05 (Dunnett's test)

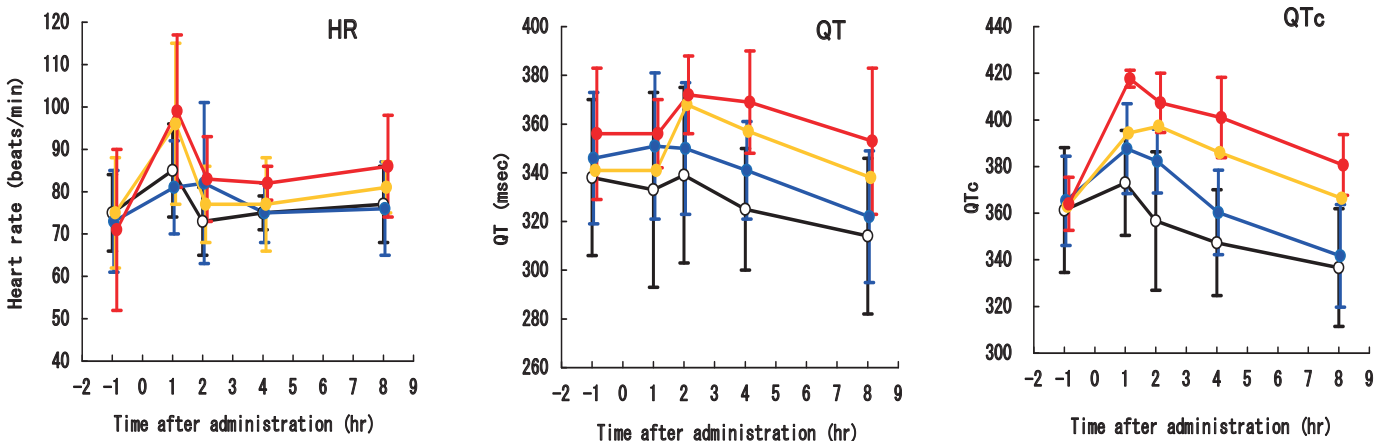
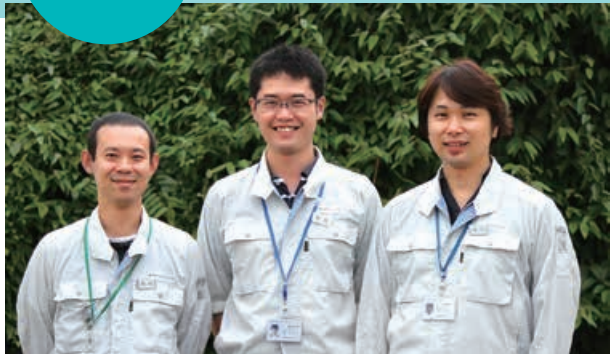


Fig. 2 Moxifloxacin投与における心拍数、QT間隔及びQTcの変化(n=3)、○ Vehicle、● 10 mg/kg、● 30 mg/kg、● 100 mg/kg
QTc : Fridericiaの式 [QTc=QT/(RR)^{1/3}]

薬理

再生医療領域の受託サービス



熊本研究所
左から林田、常住、田代研究員

再生医療は、ヒトの細胞や組織を用いた治療方法であり、従来の方法では治療が困難と考えられてきた疾患に新たな治療の途を開き、これまで生涯にわたって治療が必要と考えられてきた患者さんのQOL (Quality of Life) を改善することが期待されています。

当社では、これまで薬剤の薬効評価に使用してきた病態モデル動物を用いて、再生医療関連の試験(細胞医薬)を受託しています(表1、図1)。

今回、新たに再生医療分野に使用できる評価系として、マウスの下肢虚血モデルを立ち上げましたので、紹介します。

表1 再生医療分野の評価に使用可能な病態モデル(例)

疾患分野	モデル(動物種)
末梢動脈疾患	下肢虚血モデル [ラット、マウス、ウサギ (検討中)]
関節炎	①変形性関節症モデル (ラット)
	②コラーゲン誘発関節炎モデル (マウス)
肝炎	①非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデル (マウス)
	②四塩化炭素誘発肝炎モデル (マウス)
脳梗塞	①一過性局所脳虚血モデル (ラット)
	② PIT 法による中大脳動脈閉塞モデル (ラット)
心筋梗塞	虚血-再灌流モデル (ラット、ウサギ)

注: ご要望に応じて他の病態モデルについても対応可能

図1 再生医療分野の評価に使用可能な病態モデル(例)

■軟X線写真を用いた評価



変形性関節症モデル (ラット)



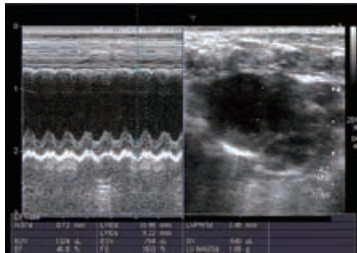
コラーゲン誘発関節炎モデル(マウス)

■脳梗塞巣体積による評価



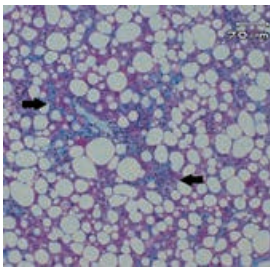
中大脳動脈閉塞後24時間の脳切片(ラット)
※白い部分が脳梗塞巣

■心エコーを用いた評価

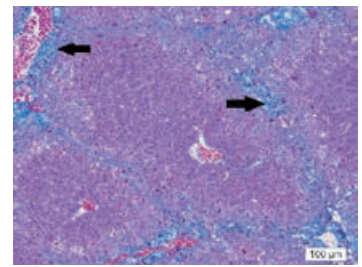


心筋梗塞(虚血-再灌流)モデル(ラット)

■マッソン・トリクローム染色による肝線維化の評価



NASHモデル (マウス)



四塩化炭素誘発肝炎モデル (マウス)



慢性モデル心臓標本 (再灌流3ヵ月後)



断面

※白い部分が梗塞巣

マウス下肢虚血モデルを用いた血管新生評価法の確立

[目的]

末梢動脈疾患 (PAD) は糖尿病患者や高齢者に多く見られる疾患であり、日本では患者数が50万人と推定されています。PADは重症化すると下肢の切断を余儀なくされ、QOLの著しい低下につながります。近年、遺伝子治療や骨髄細胞移植による血管新生療法が注目されており、血管新生療法の評価が可能なモデル動物が求められています。

そこで今回、マウスを用いて下肢虚血モデルを作製し、シロスタゾールを用いて本モデルが再生医療製品の評価に有効であることを検証しました。

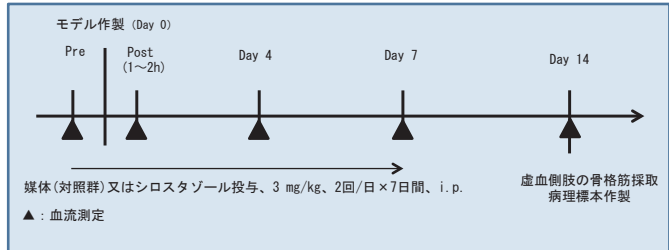
[方法]

下肢虚血モデルは、麻酔下で雄性マウス (BALB/c) の大腿動脈を2カ所結紮し、その間を切除することで作製しました。

本検討では、薬効評価が可能なモデルであるかを確認するため、シロスタゾールを用いました。シロスタゾールはホスホジエステラーゼ3 (PDE3) 阻害薬で、cAMPを増加させることにより、血小板凝集を抑制します。血管平滑筋細胞のPDE3活性を阻害し、血管平滑筋の弛緩を惹起することで血管拡張作用を示すことから、臨床では末梢血流障害の患者さんに使用されています。また、マウス下肢虚血モデルを用いた検討では、血管新生効果があることが報告されています*1。

下肢虚血モデル作製前、モデル作製後1~2時間、モデル作製後4日 (モデル作製日をDay 0とする)、7日及び14日に血流画像化装置 (moorFLPI) を用いて血流を測定しました。モデル作製後14日の血流測定後に虚血側肢の骨格筋を採取し、凍結しました。代表例について凍結サンプルより切片を作製し、CD31抗体を用いた免疫染色 (血管新生の指標) を行い、CD31陽性細胞の割合を算出して血管新生の評価を行いました。

実験スケジュール



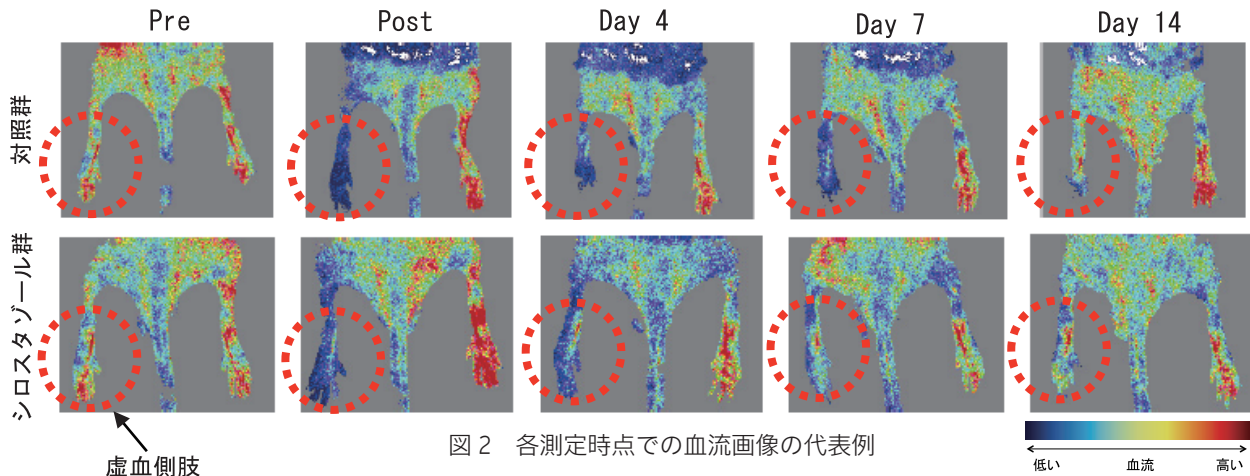


図2 各測定時点での血流画像の代表例

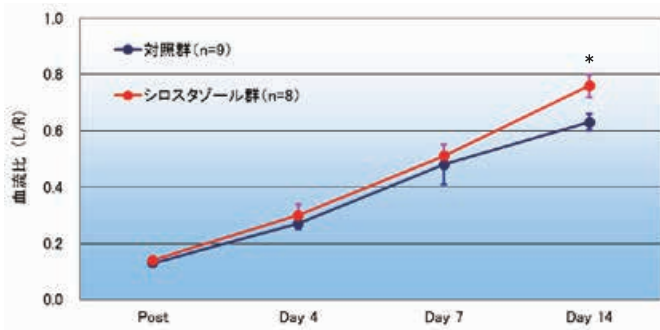
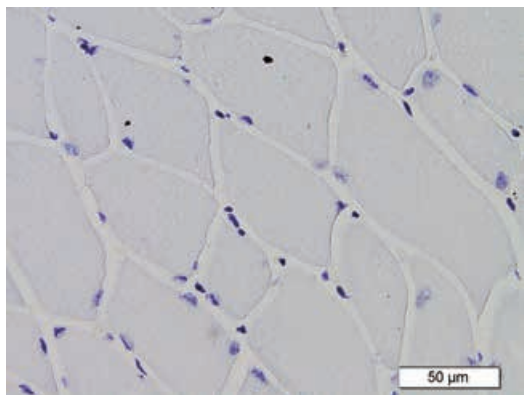
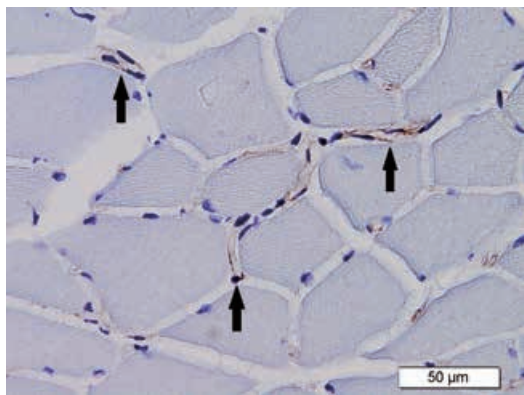


図3 マウス下肢虚血モデルにおける血流改善効果
結果は平均値±標準誤差で表示
*: $P < 0.05$ (Student's t-test)



对照群



シロスタゾール群

図4 病理組織学的検査 (CD31 の免疫染色)
↑: CD31 陽性細胞

[結果]

1.血流

モデル作製後の虚血肢と正常肢の血流の比率 (以下、血流比) は、両群とも0.15程度で、顕著な血流の低下が認められました。Day 14において、その血流比が対照群では0.63であるのに対し、シロスタゾール群では0.73であり、シロスタゾールの投与により虚血側の肢で有意な血流回復が認められました(図2、図3)。

2.血管新生

1 mm²あたりのCD31陽性細胞数を算出した結果、対照群と比較して、シロスタゾール群でCD31陽性細胞数の有意な増加が認められました。この変化は、シロスタゾールの投与による血管新生作用を反映しているものと考えられました(図4、図5)。

[まとめ]

マウス下肢虚血モデルを用いた血管新生評価法を確立しました。本モデルを用いて、幹細胞等を用いた血管新生評価試験を受託しています。現在、更に中動物であるウサギを用いた下肢虚血モデルについても検討しており、お客様の多様なニーズに応じていきたいと考えています。

*1: International Journal of Cardiology 167:910-916, 2013.

Cilostazol promotes angiogenesis after peripheral ischemia through a VEGF-dependent mechanism / Federico Biscetti et al.

(原稿執筆/田代 貴士 E-mail:Tashiro.Takashi@ms.medience.co.jp)

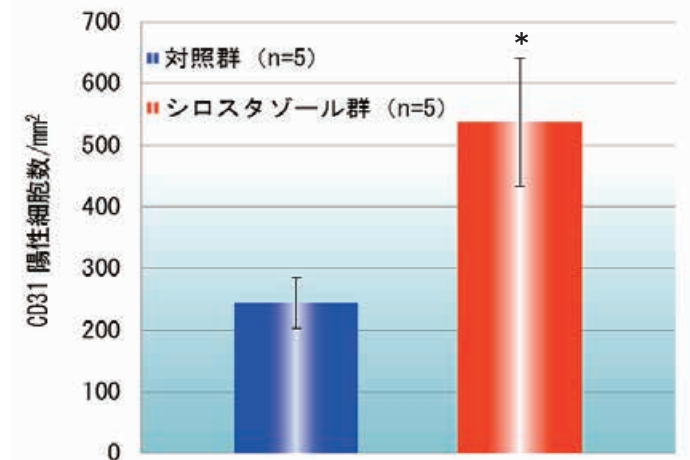


図5 虚血側肢の大腿四頭筋 1 mm² あたりの CD31 陽性細胞数
結果は平均値±標準誤差で表示
*: $P < 0.05$ (Student's t-test)

安全性 ラットを用いた全身光毒性試験



熊本研究所
左から半田、吉田、宮崎、奥村、加藤、牧野研究員

2014年5月21日に医薬品の光安全性評価ガイドラインが施行され、非臨床光安全性試験 (*in vivo*試験) としては、従来から実施されている経皮適用薬の評価方法に加え、新たに全身適用薬の光安全性評価方法が追加されました。経皮適用薬の光安全性評価 (森川法、Adjuvant & Strip法、Harber法等) については当社の受託メニューとして取り揃えていますが、今回、全身適用薬の光安全性評価方法として、新たにラットを用いた全身光毒性試験を立ち上げましたので、紹介します。

【ラットを選択した背景】

全身適用薬の光安全性評価に標準的な試験デザインは確立されておらず、マウス、モルモット、ラットといった動物種での実施が可能となっていますが、動物種を選択する際には、光照射に対する感受性 (最小紅斑量) や熱に対する忍容性等を考慮する必要があり、更に、適切な光毒性評価を行うため薬物動態学的プロファイルに関する情報 (Tmax等) の入手が求められます。ラットは光照射に対する感受性や熱に対する忍容性を有していることはもちろん、毒性試験で最も汎用されている動物種であり、種々の背景データが豊富に蓄積されています。また、光毒性試験を実施する時点で血中濃度推移等に関するデータが揃っていることも想定され、他の動物種に比べ、早期かつ安価に試験を実施

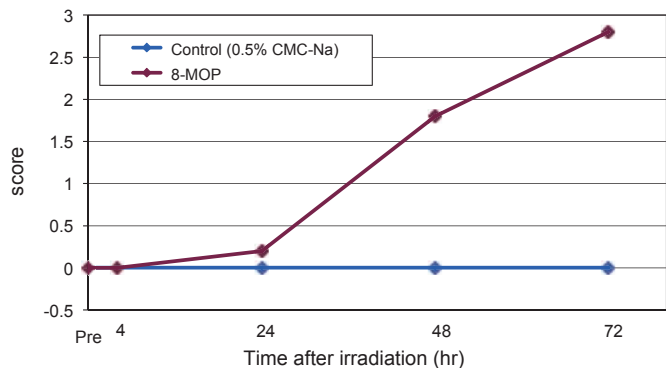


Fig. 1 背部皮膚の評点

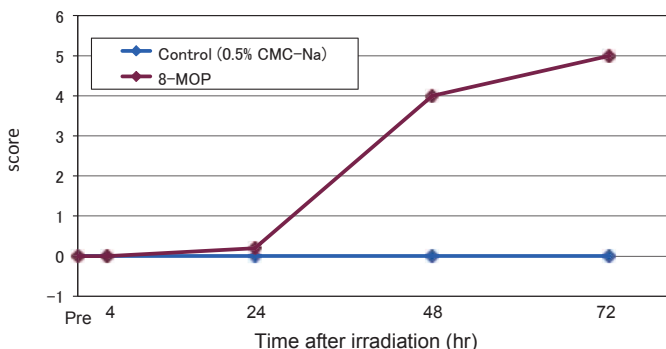


Fig. 2 耳介皮膚の評点



紫外線照射装置



シクネスゲージ

することが可能です。

【方法】

Ctrl:CD (SD) ラットに既知の光毒性物質である8-methoxypsoralen (8-MOP) と媒体である0.5% CMC-Na水溶液を1回強制経口投与し、約1時間後に紫外線 (波長: UV-A、約10 J/cm²) を照射しました。紫外線照射前、紫外線照射終了4、24、48及び72時間後に背部及び耳介皮膚の皮膚状態 (紅斑形成及び浮腫形成) をDraizeの判定基準で判定するとともに、シクネスゲージを用いて耳介厚の測定を行いました。背部及び耳介皮膚については、8-MOPで示した皮膚反応スコアが0.5% CMC-Na水溶液の皮膚反応スコアを上回った場合に光毒性陽性と評価しました。耳介厚については、投与前の測定値を基準値として、各測定時間の耳介厚値増加量を算出し、2群間比較の検定により0.5% CMC-Na水溶液投与群 (対照群) と8-MOP投与群との比較を行い、8-MOP投与群 () の増加量が0.5% CMC-Na水溶液投与群の増加量を有意に上回った場合に光毒性陽性と評価しました。すべての評価項目において、8-MOPの光毒性が陽性と評価された場合に今回の試験方法で全身光毒性試験が実施可能と判断しました。

【結果】

背部及び耳介皮膚の判定では、観察期間中に0.5% CMC-Na水溶液投与群で皮膚反応は認められなかったのに対し、8-MOP投与群では紫外線照射24ないし48時間から72時間にかけて明瞭な皮膚反応が認められ、8-MOPの光毒性陽性が確認できました (Fig. 1、2)。

耳介厚では、観察期間中に0.5% CMC-Na水溶液投与群で変化が認められなかったのに対し、8-MOP投与群では、紫外線照射24から72時間にかけて有意な耳介厚の増加が認められ、8-MOPの光毒性陽性が確認できました (Fig. 3)。

このように、背部及び耳介皮膚並びに耳介厚のいずれにおいても8-MOP投与群のみで明瞭な光毒性陽性反応が確認されたことから、本法により、全身光毒性評価は可能であると判断しました。

【今後の予定】

塩酸ロメフロキサシン、クロロプロマジン塩酸塩等、化学的分類及び光毒性発現機序が異なる既知の光毒性物質を用いた背景データの収集、有色ラットを用いた全身光毒性試験の背景データ採取、ソーラージュミレーターの導入検討等を予定しています。

(原稿執筆/加藤 仁士 E-mail:Katou.Hitoshi@mh.medience.co.jp)

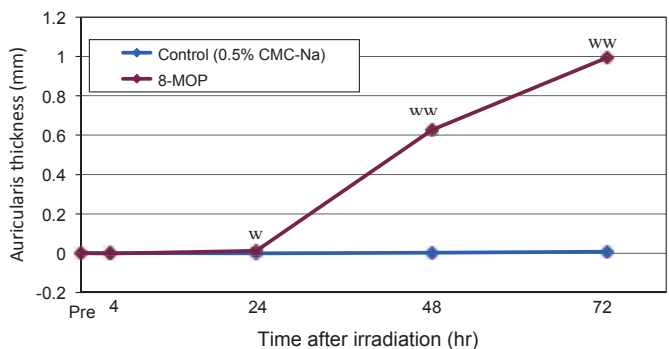


Fig. 3 耳介厚の測定

w : P < 0.05 (Student's t-test)

ww : P < 0.01 (Student's t-test)

2013年 学会発表実績

【第29回 日本毒理学病理学会総会および学術集会】

- 老齢B6C3F1マウスの腎糸球体におけるメサンギウム赤血球貪食に関する検討 / 小林亮介、他
- ラットEndometrial stromal sarcomaの多様性 / 隈部志野、他
- NASHモデル検討実験に使用したK.K.Ayマウスの肝臓にみられた骨髄組織を伴う骨形成 / 押方孝文、他
- 2型糖尿病モデルマウスの膀胱に認められた硝子滴に関する病理組織学的検索 / 小林梓、他

【The Society of Toxicology (SOT) 52nd Annual Meeting】

- Evaluation of repeated dose liver micronucleus assay in rats: summary of collaborative study by CSGMT / JEMS, MMS. / Takashima R, 他

【第86回 日本薬理学会年会】

- Infection Experiment Using Influenza Virus A (A型インフルエンザウイルス)を用いた感染実験 / 榎成憲、他
- The Effect of KANSEI on Animal Model for Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in Mice (マウスNASHモデルに対する肝生作用) / 牛島壮太、他
- Development of Sneezing and Runny Nose Model in Guinea Pigs (モルモットを用いたくしゃみ・水様性鼻汁モデル作製) / 中村康夫、他
- A Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Model in Mice (マウスを用いたプレオマイシン誘発肺線維症モデル) / 藤村洋、他
- Analgesic effects of Shinryuu on inflammatory pain and neuropathic pain (炎症性疼痛および神経因性疼痛に対する「心龍」の鎮痛作用) / 高橋郁夫、他
- Development of abdominal aortic aneurysm (AAA) in rats (ラットにおける腹部大動脈瘤 (AAA) モデルの開発) / 森田枝美、他
- Study of measurement on respiratory function by whole-body plethysmography (WBP) in unanesthetized and unrestrained microminipigs (comparison study of the effect of the administration of morphine hydrochloride) (無麻酔・非拘束マイクロミニピグのWhole body plethysmograph法を用いた呼吸機能測定) / 佐々木一暁、他
- Introduction of a new method of evaluation of myocardial infarction in micro-mini pigs using biochemical findings and the real-time ultrasound system (マイクロミニピグを用いた心不全モデルの検討) / 村田勇二、他
- An Animal Model for Measurements of Gastro-intestinal Peristaltic Movements and Effects of Various Drugs in Conscious, un-restricted Dogs for 24 hours (イヌ無麻酔・無拘束下での消化管各部運動・24時間連続記録と各種薬物作用の検討) / 加藤淳子、他

【日本薬理学会 第28年会】

- 尿毒症物質p-クレジル硫酸の腎排泄過程におけるhOATsの関与 / 渡邊博志 (熊本大学)、金子健一、他

【第11回 国際幹細胞研究会議 (ISSCR 2013)】

- Field Potential Measurement Using iPS Cell-Derived Cardiomyocytes for the Prediction of Cardiotoxicity *in vitro* / Mototsugu Sakakibara, Tetsuo Kitamura, 他

【第40回 日本毒理学学会学術年会】

- Göttingen系ミニピグにおける心電図計測部位の基礎検討 / 小倉宏之、他
- Göttingen系ミニピグを用いた経皮投与における投与方法及び皮膚状態の違いによる薬物吸収性の比較 / 遠藤和守、他
- Göttingen系ミニピグの周性および性周期における血中ホルモン濃度の変化 / 吉田美雪
- 長期毒性評価に利用可能な極性・胆汁排泄能を維持する酸素透過性膜上肝細胞培養 / 松井等、他
- ヒトiPS細胞由来心筋細胞と細胞外電位測定法を用いた医薬品候補化合物の安全性評価法の開発 / 北村哲生、榎原基嗣、他
- iPS細胞を用いた創薬安全性評価系 開発の現状と今後の利用 / 長田智治
- 一般毒性試験における遺伝毒性および安全性薬理評価: 組込み試験の可能性と課題 / 濱田修一
- 毒性試験における眼検査 / 大竹誠司

【第36回 日本神経科学大会シンポジウム】

- Mechanisms of addictive behavior onset: from animal model analysis to human behavior / 廣中直行

【実験病理組織技術研究会 第20回 記念総会・学術集会】

- ゴルジ染色キットを用いたマウス大脳の処理条件の検討 / 石井三和子、他
- ダイレクト・ファースト・スカーレット染色液に添加する無機塩とアミロイドの染色性について / 渡辺秀幸、他
- 走査型電子顕微鏡試料作製の固定液の比較検討—サル角膜内皮— / 四郎丸千恵、他
- 各種動物の臓器を用いたグリメリウス染色方法の検討 / 池田裕樹、他

【第33回 比較眼科学会年次大会】

- カニクイザル肥満モデルの眼科学的所見 / 和田聰、他
- カニクイザルの角膜厚が眼圧変化に与える影響 / 佐々木

豊、他

【Safety Pharmacology Society, 13th annual meeting】

- Field potential measurement using iPS cell-derived cardiomyocytes for the prediction of cardiotoxicity *in vitro* / Tomoharu Osada, 他

【第20回 日本排尿機能学会】

- 自発運動測定装置を用いたラットにおける膀胱痛の評価について / 森田枝美、他

【44th Annual Meeting on Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS)】

- Evaluation of the repeated-dose liver micronucleus assays with 22 chemicals using adult rats / Hamada S, 他

【第25回 日本依存神経精神科学会シンポジウム】

- 「物質によらない依存」の基礎研究: 行動薬理学の立場から / 廣中直行

【日本薬物動態学会 第28回年会】

- Transport of p-cresyl sulfate, a uremic toxin, via human organic anion transporter (尿毒症物質p-クレジル硫酸のヒト有機アニオントランスポーターによる輸送特性) / 坂口義明 (熊本大学)、金子健一、他

【11th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM)】

- Evaluation of the repeated-dose liver micronucleus assays with 22 chemicals using adult rats / Hamada S, 他
- Liver micronucleus assay in juvenile rats: Investigation of hepatocyte sampling with a modified delayed time period / Hironao Takasawa, 他

【LC-DAYs 2013 (2013年液体クロマトグラフィー研修会)】

- 電気伝導度検出の高性能化 / 常深慎

【日本環境変異原学会 第42回大会】

- 非遺伝毒性発がん物質および異数性誘発物質を用いた反復投与肝臓小核試験の特性の検討 / 高島理恵、他
- 幼若ラット肝臓小核試験の検討: 肝細胞採取時期を遅延させた場合の検討 / 服部亜樹子、他

【第30回 日本薬学会九州支部大会】

- ヒト有機アニオントランスポーターは尿毒症物質p-クレジル硫酸の高容量性トランスポーターとして機能する / 杉本龍星 (熊本大学)、金子健一、他

2014年 学会発表実績 (7月まで)

【第30回 日本毒理学病理学会総会および学術集会】

- ゲッチングミニピグにみられた海馬錐体神経細胞の好酸性細胞質内封入体 / 山田直明、他
- Pathological analysis of islet in cynomolgus monkey fed high-fat diet / Ryosuke KOBAYASHI, 他
- Wistar Hannoverラットの胸腺腫—発現の特徴、要因の検討— / 友成由紀、他
- ウサギの脾臓に認められた好酸性物質に関する病理組織学的検索 / 小林梓、他
- マイクロミニピグの鼻腔の病理組織学的検査 / 可徳小四郎、他

【第5回 日本安全性薬理研究会 学術年会】

- ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた*in vitro*不整脈作用評価系の開発 (1) / 榎原基嗣、他
- ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた*in vitro*不整脈作用評価系の開発 (2) : ペーシングモデル / 北村哲生、他
- Göttingen系ミニピグにおける循環器系評価 / 川端貴太、他
- 無麻酔・非拘束イヌ及び麻酔イヌを用いたトログリセリン投与による血圧、心拍数及び左心室内圧への作用 / 今泉真和、他

【第8回 国際尿毒症学会】

- Human organic anion transporters function as a high-capacity transporter for p-cresyl sulfate / 渡邊博志 (熊本大学)、金子健一、他

【第87回 日本薬理学会年会】

- Study of evaluation method of natural killer cell activity in mice with flow cytometry (フローサイトメトリーを用いたマウスNK活性測定系の検討) / 山澤拓実、他

- The examination in a rat fibromyalgia model caused by specific alternation of rhythm in temperature stress (SART) (寒冷ストレス負荷によるラット線維筋痛症モデルにおける検討) / 高橋郁夫、他
- Investigation of an exercise-performance evaluation system using a running wheel metabolic chamber (ランニングホイール・メタボリックチャンバーを用いた運動パフォーマンス評価系の検討) / 緒里真一、他

- A Study of Evaluation System for Angiogenesis in a Mouse Model of Hindlimb Ischemia (マウス下肢虚血モデルを用いた血管新生の評価系の検討) / 常住真一郎、他

- A new method of evaluation of bladder pain in acetic acid-induced cystitis in freely-moving conscious rats by behavioral approach (自発運動測定装置を用いた酢酸誘発膀胱炎モデルにおける膀胱痛の評価: 膀胱痛の新しい評価系) / 森田枝美、他

【Genetic Toxicology Association (GTA)】

- The liver micronucleus assay: Summary of discussion

topics from 2013 IWGT meeting / Morita T (National Institute of Health Sciences)、Hamada S

【実験病理組織技術研究会 第21回総会・学術集会】

- 好酸球の簡易染色 / 渡辺秀幸、他
- 【第41回 日本毒理学学会学術年会】
- カニクイザルにおける腎障害バイオマーカーの検討 / 三木篤子、小林大礎、他
- カニクイザルを用いた硝子体内投与の基礎的検討 / 和田聰、他

- カニクイザルにおける携歩歩行計を用いた歩行異常の検出 / 平嶋昂、他

- Göttingen系ミニピグを用いた安全性試験に関する各種背景データ—国内産とデンマーク産の比較— / 赤川唯、他

- Göttingen系ミニピグにおけるQT間隔延長の評価 / 落合陽介、他

- Göttingen系ミニピグを用いた経皮投与部位の違いによる薬物吸収性の比較 / 遠藤和守、他

- 細胞外電位によるヒトiPS細胞由来心筋細胞*in vitro*不整脈作用評価法の検討 / 北村哲生、他

- ヒトiPS由来心筋細胞を用いたhERGタンパク質の膜移行阻害作用の評価法の検討 / 吉川公人、他

- 正極性及び負極性イオンの吸入暴露によるラットの生殖機能及び出生児の生育に及ぼす影響について / 山本大、他

- 一般毒性試験における遺伝毒性評価: 組込み試験の可能性と課題 / 濱田修一

- 薬剤性胆汁うっ滞型肝障害発症リスク予測におけるサンドイッチ培養肝細胞を用いた肝毒性評価法の有用性 / 薄田健史 (千葉大学)、松井等、他

2013年 投稿実績

【Journal of Toxicologic Pathology 26 : 275-281, 2013】

Corneal Mineralization in Wistar Hannover Rats / 橋本知水、他

【Journal of Toxicologic Pathology 26 : 313-317, 2013】

Bacterial Pleuritis with Thickened Mesothelial Hyperplasia in a Young Beagle Dog / 山田直明、他

【Toxicologic Pathology 41 : 1106-15, 2013】

Morphological Study of Progressive Glomerulonephropathy in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*) / 山田直明、他

【Journal of Veterinary Medical Science 75 : 445-450, 2013】

Early Morphological Changes of Hereditary Cerebellar Cortical Abiotrophy in Rabbits / 佐藤順子、他

【比較眼科研究 32 : 3-13, 2013】

眼毒性リスク評価のサイエンス: お作法からの脱却 / 小野寺博志 (独) 医薬品医療機器総合機構、アツヴィ合同会社、大竹誠司、他

【Clin Exp Nephrol. 2013 Nov 2. [Epub ahead of print]】

Human organic anion transporters function as a high-capacity transporter for p-cresyl sulfate, a uremic toxin / 渡邊博志 (熊本大学)、金子健一、他

【情報機構【電子レポート】 , 2013】

毒性試験の委託管理と調整—施設調査の実態と委託例が最低限知っておきたい毒性試験の基礎知識— / 平塚秀明

【Mutation Research 751 : 12-18, 2013】

Development of a repeated-dose liver micronucleus assay using adult rats (II) : Further investigation of 1,2-dimethylhydrazine and 2,6-diaminotoluene / 高沢博修、他

【Mutation Research 751 : 73-83, 2013】

Differential gene expression profiling between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in young rat liver determined by quantitative real-time PCR and principal component analysis / 末永和也 (青山学院大学)、高沢博修、他

【Veterinary Pathology (in press) : Veterinary Pathology Online First, published on October 28, 2013】

Chronic Cadmium Treatment Induces Tubular Nephropathy and Osteomalacic Osteopenia in Overiectomized Cynomolgus Monkeys / 倉田祥正、他

2014年 投稿実績 (7月まで)

【Journal of Toxicologic Pathology 27 : 107-113, 2014】

Histological Characteristics of the Regression of Corpora Lutea in Wistar Hannover Rats: The Comparisons with Sprague-Dawley Rat / 佐藤順子、他

【Journal of Veterinary Medical Science 76 (8) : 1161-1164 2014】

Follicular Thyroid Carcinoma Characterized by Abundant Stromal Components with Chondroid and Osseous Metaplasia in a Dog. / 小林亮介、他

【The Journal of Toxicological Sciences 39 (3) : 447-452, 2014】

Positive and negative ions by air purifier have no effects on embryo-fetal development in rats / 山本大、他

【Toxicologic Pathology 42 (3) : 565-572, 2014】

Proliferative Lesions in Thyroid Follicular Cells of Dwarfs Derived from Wistar Hannover GALAS Rats / 愛島洋子、他

Topics

1

第11回OECD GLP査察官 トレーニングコースで講演



OECD・MAD 参加各国及び MAD 参加に興味のある非加盟国の GLP 査察官を対象に、GLP 査察の考え方・実施方法の教育、各国で実施される GLP 査察の標準化、査察官同志のネットワーク構築などを目的として、OECD 加盟国から選出された主催国で 1990 年より 2～3 年に 1 回定期的に OECD GLP トレーニングが開催されています。

昨年、日本が主催国となり、OECD 協賛のもと 2013 年 10 月 28 日～31 日に千葉県幕張で独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が主催となり、第 11 回 OECD GLP トレーニングコースが開催され、「コンピュータシステム及び品質保証を主なテーマとしたアドバンスコース」の講義とワークショップに 27 カ国より 83 名が参加されました。

今回、当社の鹿島研究所から 1 名 (信頼性保証部門;石丸照美) が講師として招聘され、トレーニングコースの 3 日目の CSV ワークショップで、日本における受託企業の CSV 活動の一つとして、鹿島研究所における新システム (安全性試験システム: Provantis) の導入、及び旧システム (MITOX システム) の廃棄に関する CSV 活動と QAU の関わり方を発表しました。更に、旧システムの廃棄に伴う MITOX 参照システムの導入の経緯と CSV など旧システムデータの見読性をどのように確保したかなどを紹介しました。



講演後には、PMDA から日本の CSV 活動のレベルの高さをアピールでき、また GLP 査察官の教育材料としても大変有意義な内容であったとの評価をいただきました。

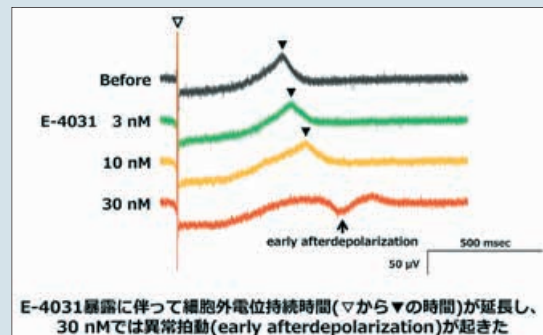
今後も、お客様に安心して試験をご依頼いただけるように、品質の維持に努力していく所存であります。
(原稿執筆/石丸 照美 E-mail:ishimaru.terumi@mh.medience.co.jp)

Topics

2

ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた 催不整脈作用評価の受託開始

2014年7月1日より、医薬品候補化合物の催不整脈作用評価のための試験の一環として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた細胞外電位計測による受託試験を開始しました。この試験で計測される細胞外電位持続時間 (field potential duration: FPD) は、心電図における QT 間隔に相当し、化合物の影響を FPD の延長や異常拍動の出現として評価できます (図)。In vitro 評価ですので、少量の化合物でヒト心筋細胞に対する評価が可能です。また、従来の細胞外電位計測において課題だったスループットを向上させ、1ヶ月で180化合物以上の測定とデータ解析が可能な体制¹を整えており、スクリーニング試験としてもご利用頂けます。



図・催不整脈作用を持つカリウムチャンネル阻害薬 E-4031 暴露時のヒト iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外電位

最新の技術を活用した独自の新しいサービスを、是非一度お試しください。(2014年9月1日現在、すでに複数のお客様より試験を受託しています)

*1: 測定システムは NEDO (独立行政法人 新エネルギー・産業技

術総合開発機構) プロジェクト / 「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」 / 「ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発」 2009年度～2013年度委託業務にて開発
(原稿執筆/北村 哲生 E-mail:Kitamura.Tetsuo@mh.medience.co.jp)

Topics

3

センター内オープン ADME 勉強会を開催

分析代謝研究部では、社内教育の一環として ADME 試験に関する勉強会を開催しています。一口に ADME 試験と言っても、吸収、分布、代謝、排泄といった試験があり、更に実験手法として in vivo 試験、in vitro 試験に分れています。個々の試験の専門性は高く、分離・独立していますが、その関連性は極めて重要です。例えば、分布試験である QWBA 試験 (in vivo) と トランスポーター試験 (in vitro) というように、薬物の生体内分布を正しく理解するためには、お互いの実験結果の関連性を正しく見極める必要があります。そこで、試験を担当

している部員同士の相互理解を深めるため、自分が担当している試験について ① その試験が何故必要なのか、② 結果として何が判るのか、③ 実験方法、④ 関連する他試験との関係について相互に教え合っています。

当初、部内教育とするつもりでしたが、毒性試験や薬理試験においても、結果の解釈や評価には薬物動態学的な知識は必要ですので、センター内でオープンにしました。地道ですが、このような活動を通じてお客様のお役にたてる人材を育成していますので、今後ともご指導賜りますようお願いいたします。
(原稿執筆/平塚 秀明 E-mail:hiratsuka.hideaki@mg.medience.co.jp)

株式会社 LSI メディエンス 創薬支援事業本部

- ◆試験研究センター 鹿島研究所 〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1 ☎ 0479-46-2871 FAX 0479-46-2874
- ◆試験研究センター 熊本研究所 〒869-0425 熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 ☎ 0964-23-5111 FAX 0964-23-5122
- 【関東】創薬第 1 営業部 第 1 グループ 〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目 13 番 4 号 THE KAITEKI ビル ☎ 03-5577-0807 FAX 03-5577-0857
- 【関西】創薬第 1 営業部 第 2 グループ 〒541-0044 大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 ☎ 06-6204-8411 FAX 06-6204-8716

<http://www.medience.co.jp/>

株式会社 LSI メディエンス 非臨床 News 第 4 号 2014 年 11 月発行