

非臨床 News

第12号

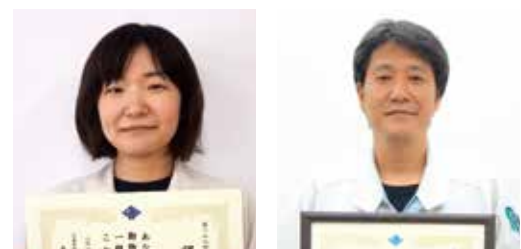
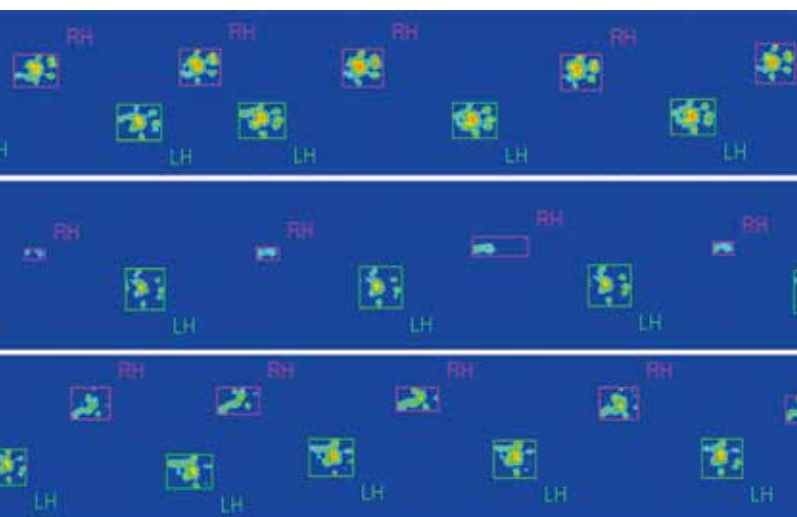
はじめに	試験研究センター長 高橋 要	2
	当社株主変更のお知らせ	2

最新研究紹介

◆ゼブラフィッシュ胚を用いた発生毒性評価	3
◆ブレオマイシン誘発全身性強皮症モデルの作製及び評価系の検討	4
◆新生児ラットを用いた低酸素性虚血性脳症モデルの評価系確立	5
◆イヌを用いた内肛門括約筋運動測定の検討 (排便障害評価法への応用)	6
◆歩行解析システム「CatWalk」を用いたラットモノヨード酢酸誘発変形性関節症及び神経因性疼痛モデルにおける薬効評価	7

トピックス

1. イメージング質量分析装置の導入とBSL2 施設工事の完成	8
2. 「日本毒性学会認定トキシコロジスト」資格を取得	8
3. 「実験動物一級技術者」資格を取得	8



はじめに



試験研究センター長
高橋 要

非臨床ニュース第12号発刊によせて、一言ご挨拶を申し上げます。

試験研究センターは鹿島研究所及び熊本研究所で当社非臨床事業の主幹を担っています。当社においては同センターに加えてバイオアナリシスサービスを担当する医薬品分析センター、化学物質の安全性を担当する環境リスク評価センターの3センターで各種非臨床試験を実施しており、マルチサイト試験としてあるいは一連のプロジェクトとして、それぞれ複数のセンターで各種試験を実施しています。これらセンターのほかにも、当社の先端事業推進部では、非臨床試験に関する技術開発やメディカルライティング業務、更には、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬戦略部の支援するアカデミア発シーズの効率的な育成・事業化を実現するプロモーターユニットを担当しています。それらのなかから、本誌におきましては、環境リスク評価センターの新技術を紹介させていただいています。これは環境毒性の分野で水生生物の取扱いに長年の経験とノウハウを積み上げてきている基礎があるからこそ成り立つ新技術といえると思います。

さて、試験研究センターではこれまでもヒトiPS心筋細胞を用いた安全性薬理試験法、デジタル軟寒天コロニー形成試験法、肝小核試験といった新試験法をご紹介してきました。またAMEDのご支援の下で、国立がん研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所と協働して、日本人がん患者由来のPDX（Patient-Derived Xenograft）ライブラリーを用いた受託サービスも本格稼働しています。現在はイメージング質量分析技術の実証実験を進めており、施設のBSL2対応工事を終えて、ヒト、サルを含めた全動物種の試料について応用が可能となりました。

また、深層学習の活用として、不整脈や細胞外電位の波形、あるいは動物行動の動画といった大量データの自動解析について独自に取り組んできた経験をもとに、デジタルトランスフォーメーションの非臨床試験への応用を行い、生産性の高い評価・解析技術による新しい価値の創出を目指しています。更に、システム化による効率化が望めない領域に対するRPA（Robotic Process Automation）の導入による業務効率化支援及び品質向上を図るとともに、試験データのさらなる信頼性向上を目指し、データインテグリティについてもPart II、ER/ES未対応のシステムから順次対応を開始しています。

当社はこれからも常に最新技術情報・規制動向を調査し、お客様のニーズに合致した試験とサービスをご提供していく所存ですので、今後ともご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願いいたします。

当社株主変更のお知らせ

2019年8月1日をもちまして当社の株主（100%）が、株式会社生命科学インスティテュート（本社 東京都千代田区、社長 木曾誠一）から、PHCホールディングス株式会社（本社 東京都港区、代表取締役兼 CEO Michael Kloss）に変更となりました。これにより当社はPHCホールディングス株式会社のグループ企業となりました。

ゼブラフィッシュ胚を用いた発生毒性評価



環境リスク評価センター
後列左から山口、高橋研究員
前列左から梅北、小野研究員、三野グループリーダー

多くの実験動物の代替法が安全性評価に採用され、生殖発生毒性評価の分野でも開発が進んでいます。その一つとしてゼブラフィッシュ胚を用いた評価法があります。当社環境リスク評価センターでは、OECD化学品テストガイドライン等に準拠した水生生物の生態毒性試験について多くの実績を積み重ねています。ゼブラフィッシュを用いた試験メニューも取り揃えており、その中にはゼブラフィッシュ胚を用いた発生毒性試験の実績もあります。

ゼブラフィッシュ胚試験（以下ZET）の利点には、胚や仔魚が透明なため観察が容易、少量の化合物で実施可能、試験期間は1週間程度で終了することが挙げられ、スクリーニング評価にも用いることが可能です。また、発生毒性試験の代替法として利用するにあたり、試験法や評価基準の国際的な標準化が必要となりますが、国立医薬品食品衛生研究所を中心に日本医療研究開発機構（AMED）の事業にてZETの開発と国際

標準化を目的とする共同研究が進められており、当センターも、多施設間バリデーション検討に参加しています。

本試験法について、ICH S5の対照物質リストに記載があるバルプロ酸を曝露した結果を例に紹介します。まず、ゼブラフィッシュを自然交配させ、得られた受精卵を顕微鏡下で選別します。この選別した受精卵を化合物を溶解した水溶液（Danieau's solution）で曝露し、受精後5日（以下5 dpf : days post-fertilization）に形態観察して評価します（図1）。この時の受精卵の選別は試験の品質を左右します。正常な受精卵の選別方法と親魚の飼育方法がキーポイントとなりますが、当センターではこれまでの生態毒性試験における魚類の飼育・実験で培ったノウハウを活かし、高品質の試験の体制を整えています。

図2は各時点での発生の様子を表していますが、3-5 hpf(hours post-fertilization)は胞胚期、24 hpfは体節の形成、48 hpfは尾部が分離し卵殻内で体動が観察できるようになります。また、72 hpf前後で孵化し、仔魚となる5 dpfでは体表はもちろん、心臓や内臓など体内部の形態観察も可能です（図3）。

バルプロ酸を曝露した結果、50μMより形態異常が観察されました（図4及び5）。形態観察項目例を図6に示しますが、バルプロ酸の場合、主な所見として心臓の形態異常、心拍・血流の低下、下顎の開口、浮腫、ヒレの形態異常が観察されました。

化合物の特性によっては曝露方法を変える場合もありますが、ZETにより非常に簡便かつ短時間で化合物の発生への影響の評価が可能となります。ご興味がありましたら、ぜひご連絡ください。

近年のグローバル化した化学物質開発において、本手法のような代替法の重要性は日に日に増えています。このようなお客様のニーズに応えられるよう既存の試験メニューもあわせ、より一層の技術向上と開発に努めていきます。

（原稿執筆/小野 美都穂 E-mail : ono.miduho@mu.medience.co.jp）

図1 実験方法

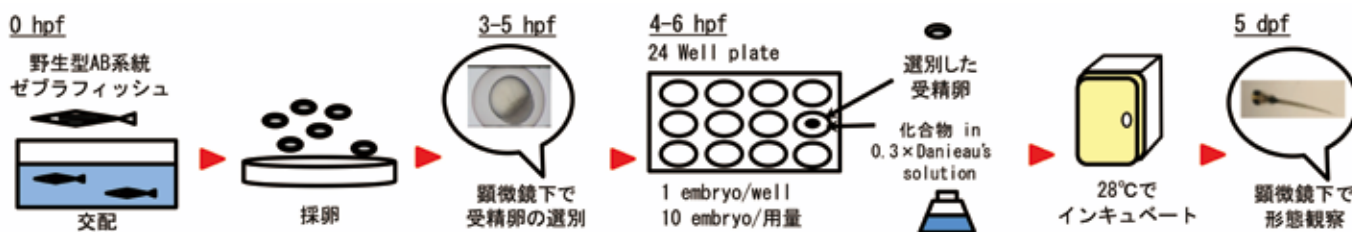


図2 ゼブラフィッシュ胚の発達(実体顕微鏡写真)

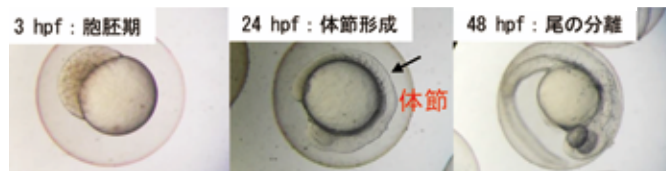


図3 正常な仔魚(5 dpf)

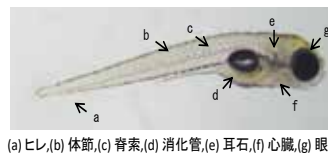


図4 バルプロ酸曝露結果

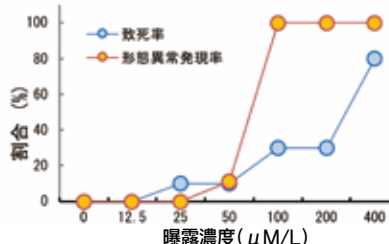


図5 バルプロ酸曝露(5 dpf)の形態所見



図6 観察項目

部位	項目
体部	体軸、体節、脊索、ヒレ
頭顔部	眼、頭部、下顎、耳石
胸部	浮腫、心臓
腹部	浮腫、肝臓を含む消化管
循環	血流、心拍

薬理

ブレオマイシン誘発全身性強皮症モデルの作製及び評価系の検討



熊本研究所
左から樋川、細井研究員、守住グループリーダー

【目的】

全身性強皮症は、皮膚や各種臓器の線維化、免疫異常を呈し、重篤な場合は死に至る自己免疫疾患です。がん治療や骨髄移植・輸血等の治療に併発する場合も報告されています。しかし適した薬効評価モデルがないため、根本的な治療薬の開発は進んでいません。当社では、BALB/cマウスを用いてブレオマイシン誘発全身性強皮症モデルの作製を検討し(実験1)、更に臨床で適用されているステロイド剤及び抗線維化作用が注目されているプロテアソーム阻害剤の薬効評価を行いました(実験2)。

【方法】

(1)実験1

- ①惹起方法：BALB/c雌性マウスを用い、ブレオマイシン塩酸塩100 µg (1 mg/mL、100 µL/回)を背部皮下へ1日1回、28日間投与しました(投与初日をDay 0とし、Day 27まで)。
- ②評価方法：ブレオマイシン処置後2週目、3週目、4週目の3時点で皮膚及び肺を採材し、下記の評価を実施しました。
 - 1.皮膚中ハイドロキシプロリン(HYP)含量
 - 2.病理組織学的検査：皮膚厚測定(図1)、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、マッソン・トリクローム(MT)染色(皮膚、肺：定性評価)(図2)

(2)実験2(群構成：図3、スケジュール：図4)

- ①惹起方法：実験1に準じて行いました。
- ②投与物質
 - 1.プレドニゾン：1 mg/kg、1回/日、28日間、経口投与(10 mL/kg)
 - 2.ボルテゾミブ：0.4及び0.8 mg/kg、Day 8より2回/週(全6回)、腹腔内投与(5 mL/kg)
 投与経路ごとにコントロール群を設定しました。
- ③評価方法：採材をDay 28の1時点のみの実施とし、評価項目は実験1に準じました。

【結果】

実験1のブレオマイシン処置群では、2週目(Day13)以降で病理組織学的検査より皮下脂肪の減少と結合組織の肥厚が認められました。4週目(Day28)では、皮膚厚が正常群と比較して有意な高値を示しました(図1、2)。また、ブレオマイシン処置群の全例で、肺に軽微な線維化も確認されました(図2)。実験2のコントロール群では、皮膚厚及び皮膚中HYP含量が正常群と比較して有意な高値を示し、皮膚の線維化が確認されました。プレドニゾン群並びにボルテゾミブ低用量及び高用量群は、コントロール群と比較すると皮膚厚若干低値を示しましたが、他の評価項目は同程度の値を示しており、本試験条件下では明らかな抗線維化作用は捉えられませんでした(図5)。

【まとめ】

実験1及び2のブレオマイシン処置群の全例で明らかな皮膚の線維化と軽微な肺の線維化が認められ、全身性強皮症モデルを確立することができました。当該病態モデルは有用な強皮症の薬効評価モデルになると考えています。今回プレドニゾン及びボルテゾミブの抗線維化作用を捉えることはできませんでしたが、引き続き薬効評価試験を行う際の陽性対照物質の探索を行う予定です。

(原稿執筆/細井 紫絹 E-mail: hosoi.shiruku@ma.medience.co.jp)

図1 実験1：背部皮膚厚

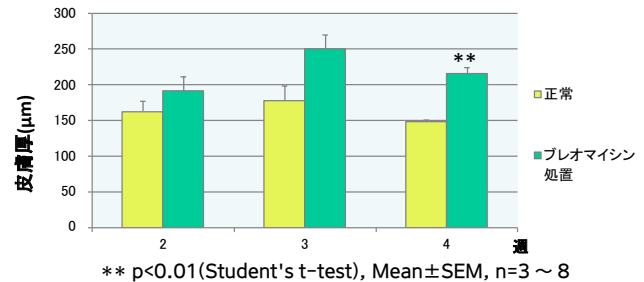


図2 実験1：病理写真

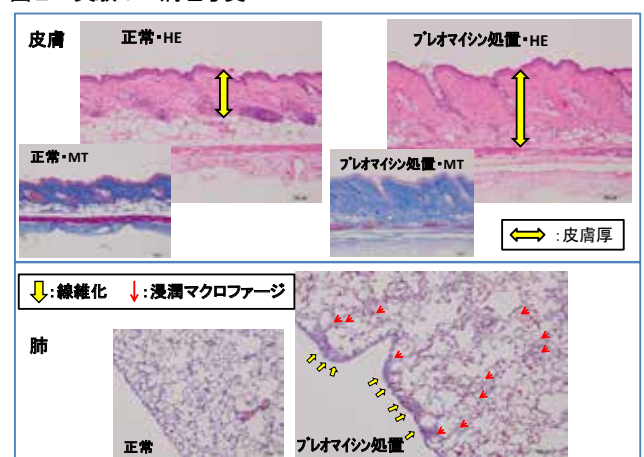


図3 実験2：群構成

試験群	投与量	投与経路	匹数
正常	-	-	5
経口投与コントロール	0	p.o.	6
プレドニゾン	1 mg/kg		6
腹腔内投与コントロール	0	i.p.	6
ボルテゾミブ 低	0.4 mg/kg		6
ボルテゾミブ 高	0.8 mg/kg		6

図4 実験2：スケジュール

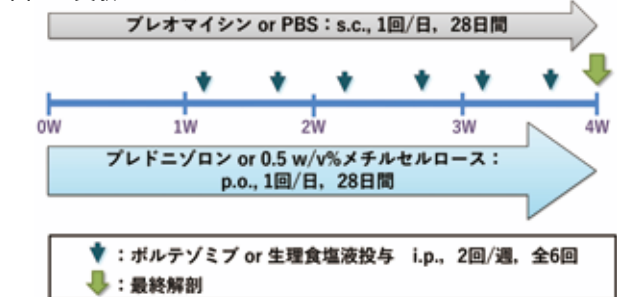
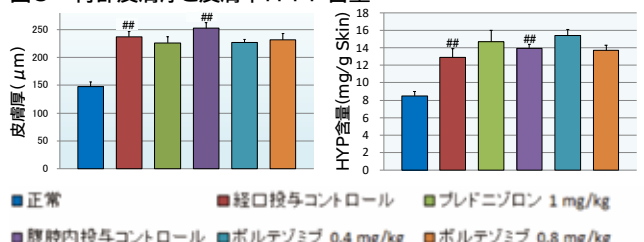
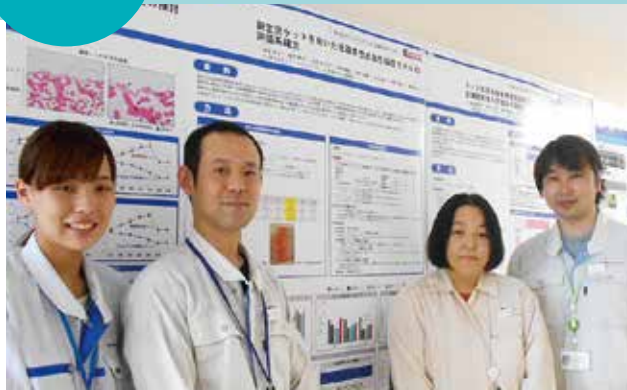


図5 背部皮膚厚と皮膚中HYP含量



p < 0.01, 正常群に対して有意差あり(Student's t-test), Mean ± SEM, n=5~6

新生児ラットを用いた低酸素性虚血性脳症モデルの評価系確立



熊本研究所
左から上岡、林田、吉原研究員、田代チームリーダー

【目的】

新生児低酸素性虚血性脳症(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)は、胎児期の胎児低酸素症、新生児仮死、急性呼吸循環不全に起因した疾患です。脳の低酸素・虚血により大脳皮質、白質、基底核、海馬などの様々な脳神経細胞の壊死性変化を不可逆的に引き起こし、脳性麻痺、てんかん、精神運動発達障害など恒久的な脳障害へ発展する重篤な疾患です。

臨床では急性の新生児HIEの原因として常位胎盤早期剥離、前置胎盤における大量出血、臍帯脱出、子宮破裂などが報告されています。

本研究では、雄性SD系ラットの新生児を用いてHIEモデルを作製し、市販のヒト歯髄由来間葉系幹細胞を用いた有効性評価を実施しました。

【方法】

(1)モデル作製方法

- 雄の新生児ラット(7日齢)を1.0～2.0%イソフルラン吸入にて麻酔後、右総頸動脈を露出して絹糸で2ヶ所結紮し、その間を切断しました。
- 皮膚を縫合して麻酔から覚醒後、母動物のケージへ1～2時間戻しました。
- 新生児ラットを母動物とともに低酸素曝露用チャンバーに入れ、低酸素条件下(酸素：8%，窒素：92%)に105分間曝露しました。
- 偽処置群の動物については、皮膚の切開、縫合のみを行い、低酸素曝露は実施せず、空気循環環境下にてチャンバーに105分間入れるのみとしました。

(2)投与物質

- 製剤A：3 mg/kg
モデル作製(低酸素曝露終了)後30分以内に尾静脈内投与し、その翌日から1日2回の頻度で13日間尾静脈内投与(5 mL/kg)しました。
- ヒト歯髄由来間葉系幹細胞(MSC, ロンザジャパン)
モデル作製(低酸素曝露終了)後19～20時間に単回尾静脈内投与(1×10^6 cells/0.1 mL/body)しました。
- 媒体：生理食塩液
モデル作製(低酸素曝露終了)後、19～20時間に尾静脈内投与し、その翌日に1回尾静脈内投与(5 mL/kg)しました。

(3)評価項目

- 体重：週1回測定
- 加速式ロータロッド：3、5、7週齢時に実施
初速4 rpm、300秒後に40 rpmに到達する条件で、ロッド上の滞在時間を測定しました。
- シリンダーテスト：7週齢時に実施
前肢の運動機能を確認するため、円筒(シリンダー)の中にラットを入れ、左右それぞれの「壁に前肢をついた回数」を計測しました。
- モリス水迷路：8週齢時に実施
Hidden platform test (1日3回試行、5日間)終了後にProbe testを実施し、platform(ゴール)のあった区画の滞在時間を計測しました。
- 脳重量：9週齢時に実施

【結果】

体重、加速式ロータロッド、シリンダーテスト、モリス水迷路において媒体対照群は、偽処置群と比較していずれの項目でも有意な低値を示しました(図1～4)。また、脳重量においても、媒体対照群は脳組織の脱落が発生し、偽処置群と比較して有意な低値(図5)を示したことから、HIEモデルの特徴的な変化を捉えることができました。

本実験条件下では、ヒト歯髄由来MSCを投与することにより、媒体対照群と比較して体重(6～9W)及び加速式ロータロッド(5W)で有意な改善が認められました(図1、2)。また、有意差は認められなかったものの、シリンダーテスト及びモリス水迷路では媒体対照群と比較して改善傾向を示したことから、ヒト歯髄由来MSCの有効性を評価可能な試験系であることが示唆されました(図3、4)。なお、脳重量では、媒体対照群と同等の結果であったことから、脳組織の脱落を抑制することはできませんでした(図5)。

製剤A群では、媒体対照群と比較して加速式ロータロッド、シリンダーテスト及びモリス水迷路で高値を示しましたが、有意差は認められませんでした(図2～4)。
【まとめ】

以上のように、HIEモデルの評価系を確立することができました。また、ヒト歯髄由来MSC群では、脳組織の脱落は抑制できなかったものの、一部の行動実験では改善効果が認められたことから、再生医療等製品の評価に有用な評価系であると考えられます。

(原稿執筆/林田 尚之 E-mail : hayashida.yoshiyuki@mv.medience.co.jp)

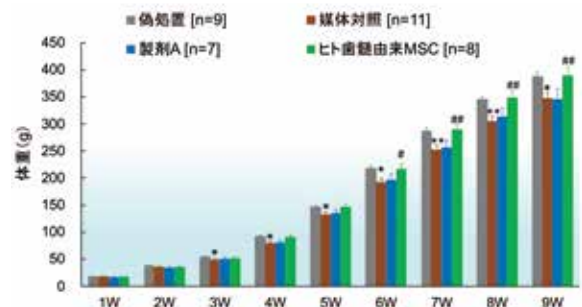


図1 体重
平均値±標準誤差
*:p<0.05, **:p<0.01, 偽処置群と比較して有意差あり(Student's t-test)
#:p<0.05, ##:p<0.01, 媒体対照群と比較して有意差あり(Student's t-test)

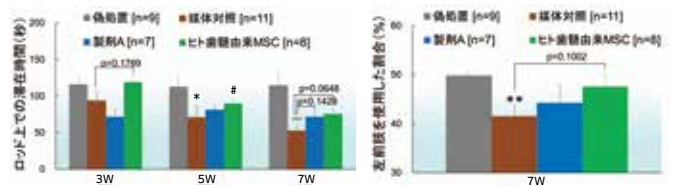


図2 加速式ロータロッド
平均値±標準誤差 3W
*:p<0.05, **:p<0.001, 偽処置群と比較して有意差あり(Student's t-test)
#:p<0.05, 媒体対照群と比較して有意差あり(Student's t-test)

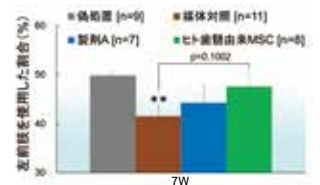


図3 シリンダーテスト
平均値±標準誤差
**:p<0.01, 偽処置群と比較して有意差あり(Student's t-test)

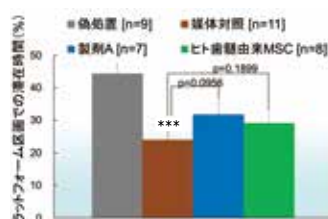


図4 モリス水迷路(Probe test)
平均値±標準誤差
***:p<0.001, 偽処置群と比較して有意差あり(Student's t-test)

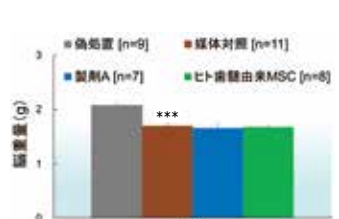


図5 脳重量
平均値±標準誤差
***:p<0.001, 偽処置群と比較して有意差あり(Student's t-test)

9週齢時の脳写真(代表例)



正常動物の脳



HIEモデル動物の脳
(虚血側脳組織が脱落)

薬理

イヌを用いた内肛門括約筋運動測定の評価（排便障害評価法への応用）



熊本研究所
左から佐々木研究員、西顧問、今泉グループリーダー

【目的】

現在、わが国の便秘の潜在患者数は500万人程度になると推定されており、高齢化社会の進行により患者が更に増えると予測されます。しかし、現状では薬による治療法は十分ではなく、新たな治療薬の開発が望まれています。そこで我々は本領域の創薬支援のため、無麻酔無拘束下のイヌを用いて、内肛門括約筋収縮運動の測定を行い、排便機能障害評価への応用を検討しましたので報告します。

【方法】

体重10～12 kgの雄性ビーグル犬を用い、麻酔下にて開腹後に各部結腸、直腸および内肛門括約筋にForce transducerを縫着し、2週間以上の回復期間を経た後にテレメトリー方式にて波形を記録し解析しました。また、既実施のラット摘出標本実験(実験1)や麻酔下イヌの実験(実験2及び3)の結果とも比較を行いました。

解析ソフト	消化管運動測定システムAnalyze II
テレメトリーシステム	送信器：DAS-85T、受信器：DAT-85R
Force transducer	F-12IS
(全てスターメディカル株式会社)	

【結果】

実験1：ラットの内肛門括約筋標本(a)は、コントロール(①)ではノルアドレナリン(NA)の累積投与により、収縮反応を繰り返しましたが、直腸標本(b)では弛緩反応を示しました。αブロッカーの前処置では(②)、内肛門括約筋のNAに対する収縮反応は抑制されました。βブロッカー前処置では(③)内肛門括約筋は収縮反応のみ示し、直腸標本は弛緩反応の抑制が認められました。

実験2：麻酔下イヌの実験では、NA投与において内肛門括約筋の収縮もしくは弛緩が確認されました。その反応はαブロッカーで抑制され、βブロッカーで増強されました。これは、内肛門括約筋にα受容体を介する収縮、β受容体を介する弛緩反応が存在することを示しており、実験1のラットの内肛門括約筋標本の張力に対するNAの作用を反映する結果でした。

実験3：麻酔下及び覚醒下イヌへのNA投与において内肛門括約筋の収縮が確認されました。覚醒下の反応はαブロッカーでは麻酔下と同様でしたが、βブロッカーでも抑制され、麻酔下実験とは異なる反応が認められました。この結果、薬物の薬効を評価するうえでは覚醒下での評価が重要と示唆されました。

実験4：コリンエステラーゼ阻害剤の投与では結腸の運動が促進され、内肛門括約筋の一時的な弛緩が確認されました。これは、コリン作動機構がイヌの括約筋の弛緩にも関与していることを示しました。

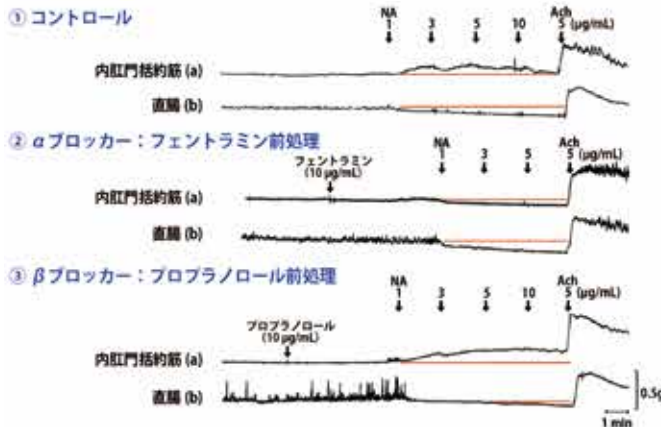
【まとめ】

これらの結果から、通常の生体機能により近い無麻酔無拘束下で排便運動を評価することは、被験物質の作用を予測するために有用であることが示唆されました。

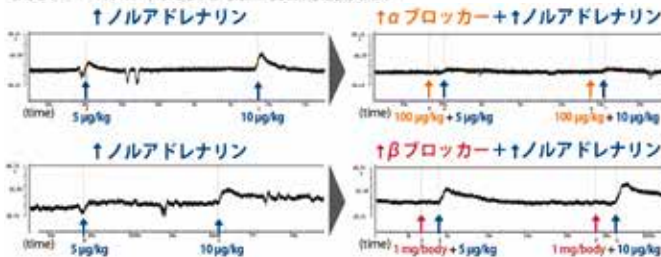
今後お客様のご要望にお応えできるよう更なる技術開発並びに技術向上に努めていきます。

(原稿執筆/佐々木 一暁 E-mail: sasaki.kazuaki@mr.medience.co.jp)

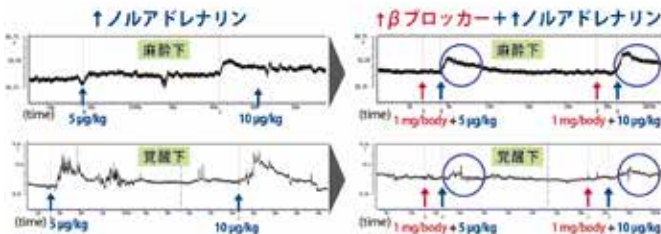
実験1：ラットの内肛門括約筋標本(a)及び直腸切片標本(b)の張力に対するノルアドレナリン(NA)の作用



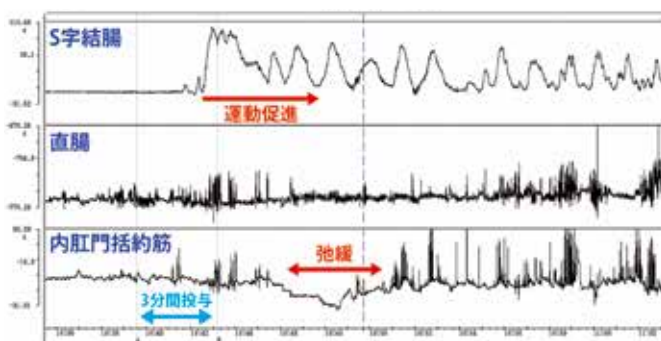
実験2：麻酔下実験(内肛門括約筋波形)



実験3：麻酔及び覚醒下イヌの内肛門括約筋反応の比較



実験4：覚醒イヌにおけるコリンエステラーゼ阻害剤の作用



投与物質の説明	麻酔下	<ul style="list-style-type: none"> ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) フェントラミン 100 µg/kg (i.v.) + ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) プロプラノロール 1 mg/body (i.v.) + ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.)
	覚醒下	<ul style="list-style-type: none"> ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) フェントラミン 100 µg/kg (i.v.) + ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) プロプラノロール 1 mg/body (i.v.) + ノルアドレナリン 5, 10 µg/kg (i.v.) ネオスチグミン硫酸塩 0.1 mg/kg (infusion i.v.)
		<ul style="list-style-type: none"> *αブロッカー：フェントラミン(商品名 レギチーン注) *βブロッカー：プロプラノロール(商品名 インデルル注) *コリンエステラーゼ阻害剤：ネオスチグミン硫酸塩(商品名 ワコスチグミン注)

薬理

歩行解析システム「CatWalk」を用いたラットモノヨード酢酸誘発変形性関節症及び神経因性疼痛モデルにおける薬効評価



熊本研究所
左から守住グループリーダー、西山、緒里研究員

【目的】

近年、疼痛薬の開発において、非臨床試験で得られた有効性が臨床で反映されないことが問題となっています。この要因の一つとして、動物モデルは外部からの人為的な刺激（侵害刺激）に対する忌避反応を評価するため、ヒトの静止時の痛みや日常生活で感じている痛みについて正確に評価できていないことが考えられます。また、従来の動物モデルの疼痛評価は、熱や機械刺激への反応で行いますが、評価には技術を要し、さらに実験者が目で見て判定するため、主観的な判断が入ることを否定できませんでした。

今回当社が導入した動物の歩行を自動解析する「CatWalk」は、ヒトが日常生活で感じる歩行時の痛みに近い疼痛を客観的に評価することが可能です。本検討では、モノヨード酢酸(*1)誘発変形性関節症(*2)モデル(MIA誘発OAモデル)を用いて、従来の侵害刺激に対する評価法にCatWalkの評価(最大足跡面積)を加えて、鎮痛薬の薬効作用を評価しました。

(*1 Monosodium iodoacetate:MIA、*2 Osteoarthritis:OA)

【方法】

MIA誘発OAモデルは、右膝関節腔内にMIAを1 mg/site投与して作製しました。以下の試験群構成及び測定スケジュールで実施しました。

【試験群構成】

試験群	用量 (mg/kg)	投与経路	測定ポイント
正常群	0	経口	投与前、投与後 2 及び 4 時間
モデル対照群	0	経口	
トラマドール群	30	経口	
セレコキシブ群	50	経口	

【MIA誘発OAモデル】

Day	測定項目
Day 3	Incapacitance Tester による重量負荷比
Day 4	CatWalk による最大足跡面積
Day 14	Dynamic plantar を用いた痛覚閾値測定
Day 15	CatWalk による最大足跡面積

(モデル作製日をDay 0とする)

【結果】

MIA誘発OAモデル (図1) : Day 3のIncapacitance testerによる重量負荷比及びDay 14のDynamic plantarを用いた痛覚閾値について、モデル対照群は正常群と比較していずれも有意な低値を示しました。一方、Day 4及びDay 15のCatWalkによる最大足跡面積についても、モデル対照群は重量負荷比及び疼痛閾値と同様に正常群と比較して有意な低値を示しました。

さらに、Day 3の重量負荷比はトラマドール群及びセレコキシブ群で、Day 14の疼痛閾値はトラマドール群で、いずれもモデル対照群と比較して有意な改善が認められました。一方、Day 14の疼痛閾値におけるセレコキシブ群は、モデル対照群と比較して差は認められませんでした。Day 4とDay 15の最大足跡面積はいずれもDay 3の重

量負荷比とDay 14の疼痛閾値測定の結果とほぼ同様の結果が得られました。

以上のことから、CatWalkによる最大足跡面積はMIA誘発OAモデルの重量負荷比及び疼痛閾値の評価と同様に評価可能であることが明らかとなりました。

【CatWalk を用いた代表的な動物の歩行状態】



正常動物：左右肢の肢跡は共にほぼ一定の面積である。



病態動物：痛みが生じたモデル肢の肢跡面積は正常肢より小さい。



薬物投与後の動物：痛みの減弱により、病態動物より面積が大きくなっている。

[※注：RH (右後肢:モデル肢)、LH (左後肢:正常肢)]

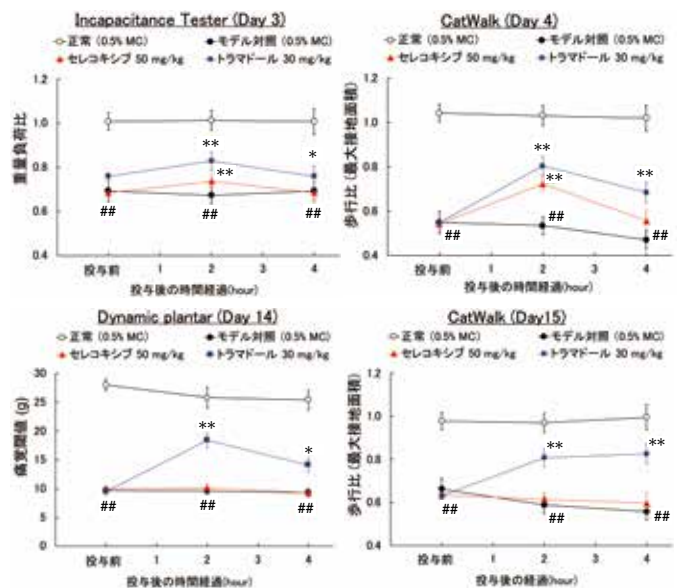


図1 MIA誘発OAモデルにおけるIncapacitance Tester, Dynamic plantar及びCatWalkの測定データ平均値 ± 標準誤差 (n=8)
##: p<0.01, 正常群と比較して有意差あり (Student's t -test).
*: p<0.05, **: p<0.01, 対照群と比較して有意差あり (Student's t -test).

【まとめ】

CatWalkを用いた歩行解析(最大足跡面積)において、MIAモデルは正常動物と比較し、有意に低い歩行比を示したことから、CatWalkを用いた疼痛評価が可能であると確認できました。さらに、CatWalkを用いた評価は、各鎮痛薬の改善効果も捉えることができることから、これまでの評価に加えて鎮痛薬の薬効評価に適した評価系が構築できたと考えています。また、神経因性疼痛モデルについてもCatWalkによる評価が可能で、鎮痛薬の薬効評価をご検討の際はご相談ください。

(原稿執筆/西山 雄一 E-mail: nishiyama.yuichi@mw.medience.co.jp)

Topics
1

イメージング質量分析装置の導入とBSL2施設の完成

イメージング質量分析(IMS)は、動物に投与された薬物やその代謝物、生体内物質の組織内分布を2次元画像として視覚化する技術です。RIを使用しないことから、創薬の初期段階から簡単に薬物やバイオマーカーの分布を確認することで、最適化合物の選択、薬効や毒性の機序解明等の期間短縮、開発リスクの低減等への貢献が期待されています。

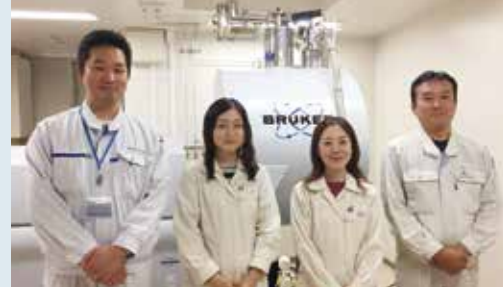
熊本研究所では、2018年11月に世界最高水準のIMS装置*1を分析研究棟に実装し、試験の受託を開始しました。分析研究棟はバイオセーフティレベル2対応施設として、ヒト、サル及びPDX由来の試料の取扱いが可能です。また、レーザーマイクロダイセクション装置*2で採材した微細組織内の薬物等の定量分析も可能です。専門性の高いスタッフが対応しますので、お気軽にお問い合わせください。

*1：フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴(FT-ICR)型MALDIイメー

ジングシステム、BRUKER社製 solarIX 2XR

*2：ライカマイクロシステムズ社製 LMD7

(原稿執筆/内田 秀臣 E-mail: uchida.hideomi@mr.medience.co.jp)



左から相川、松下研究員、能丸チームリーダー、内田部長

Topics
2

「日本毒性学会認定トキシコロジスト」資格を取得

2018年度の日本毒性学会認定トキシコロジスト(D.J.S.O.T.)の認定を取得しました。認定トキシコロジストは、毒性学全般にわたる知識と技術を有する専門家として学会に認定された資格です。受験勉強を通して毒性学に関する知識をより一層深めることができましたが、毒性試験の試験責任者として質の高い評価を行うためには、更に幅広い知識や経験の蓄積が必要であると感じています。今後は、トキシコロジストという肩書に恥じぬよう、この度得た知識をベースに研鑽を積み、質の高いデータの提供に努めて参ります。(原稿執筆/高野 喬)



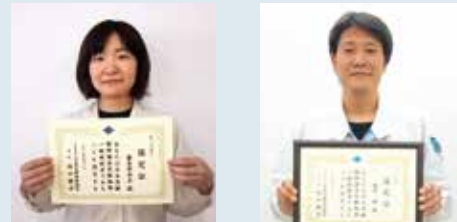
熊本 高野喬研究員

鹿島 赤川唯、志賀野美幸研究員

Topics
3

「実験動物一級技術者」資格を取得

2018年度の実験動物一級技術者試験に合格しました。本資格を取得するためには、学科(動物3種)及び実技(動物2種)の試験に合格する必要があり、3カ月ほど前から受験勉強に取り組みました。私は小動物を用いる毒性試験に従事しており、投与や解剖は日常的に実施しています。しかし、心臓採血や手術は実施頻度が低いため、部内で十分に教育を受け、試験に臨みました。今回の受験にあたって得た知識や技術を今後の業務に活かし、お客様のニーズにお応えできるよう、より一層の精進を重ねて参ります。(原稿執筆/藤島 亜由美)



熊本 藤島亜由美研究員

鹿島 根岸剛研究員

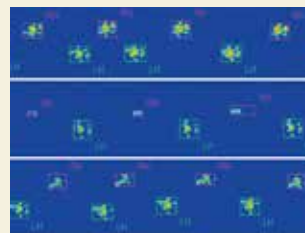
表紙写真紹介



ゼブラフィッシュ胚試験より：バルブロ酸曝露(受精後5日)の形態所見



イメージング質量分析装置



歩行解析システム「CatWalk」を用いた代表的な動物の歩行状態



資格を取得した研究員の面々

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

◆【東日本】営業統括部 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

☎ 03-5577-0807 FAX 03-5577-0857

◆【西日本】営業統括部 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12号 2019年9月発行