

非臨床 News

創刊号

はじめに 創薬支援事業本部長 伊藤昭夫 2

最新研究紹介

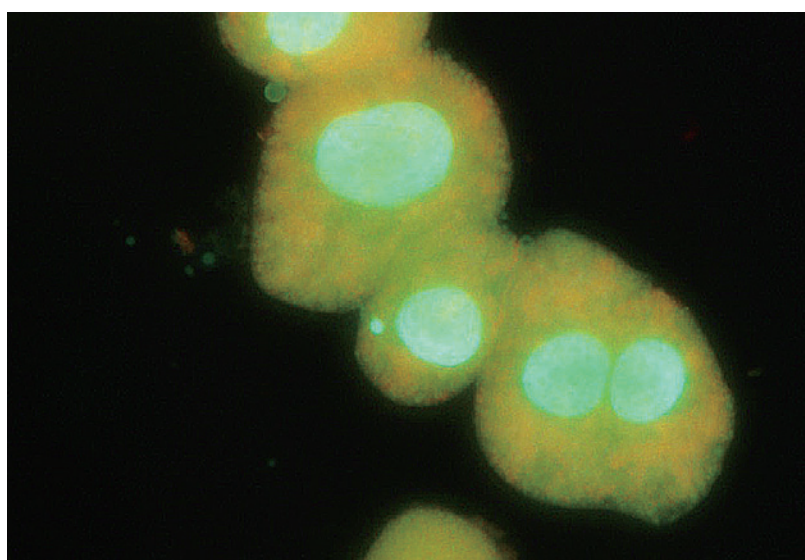
- ◆ 反復投与によるラット肝臓小核試験法 3
- ◆ 腫瘍関連試験（がん性疼痛モデルの評価法） 4
- ◆ 胆汁酸 24 成分の一斉分析法 5
- ◆ プレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルの確立 6

2011 年学会等発表実績

7

トピックス

1. ECL 導入 7
2. AAALAC インターナショナル完全認証取得 8
3. 新規安全性試験システム (Provantis) の稼動 8
4. 感染症実験施設 8



はじめに

非臨床 News 創刊にあたって



創薬支援事業本部長
伊藤 昭夫

医療産業を取り巻く環境は、医療技術の革新、医療需要の増加と医療費抑制、グローバル化、Quality of Life (QOL) に対する国民・患者意識等の面で急速に変化し、Contract Research Organization (CRO) も当然この環境下に置かれています。研究開発面からこの環境変化をみると、ポストゲノム関連技術の進展に伴い、分子標的薬や核酸医薬品など新しいコンセプトの医薬品が次々に誕生しています。疾患領域では、従来の生活習慣病からこれらの技術革新を用いたがんや認知症など、未だ満たされない疾患領域開発も拡大しています。また、QOL の観点からは、治療薬の投与前に標的分子の発現や遺伝子変異の有無を調べ、有効性や安全性を判断するコンパニオン診断薬 (CDx) の開発が目され、FDA、EMA (欧州医薬品庁) からガイドラインが示されています。特にがん領域開発においては開発段階からバイオマーカー開発が必須になってきました。

このような環境下、当社としても従来の GLP に準拠した安全性試験の品質の維持向上だけでなく、お客様が要求される新たな技術を確実に創薬支援プロセスに取り込む必要があります。本稿で取り上げた新規試験以外にも、臨床への橋渡し試験 (トランスレーショナルリサーチ) に応用可能な薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、バイオマーカー研究を積極的に推進し、さらには第一相試験前にヒトバイオバンクを用いた検証実験や中枢疾患モデル動物による新たな行動薬理試験も開発中です。

すでにご承知のことと存じますが、当社は 2007 年 4 月 1 日に臨床検査、診断薬、創薬支援を主業務とする 3 社を統合して発足いたしました。この後、それぞれの分野で研究開発の推進と共通プラットフォームの基盤強化を実施した結果、従来以上の幅広いサービス提供も可能になってきました。

一方、動物試験以外の化学物質安全性評価の分野においては、従前から取り組んできた欧州向けの輸出規制対応に加え、中国向けの対応も開始いたしました。将来的には医薬品環境リスク評価も含め、一連の創薬開発に対してシームレスなサービス提供に努める所存です。

最後になりましたが、お客様にはこれまでのご愛顧を感謝申し上げるとともに、引き続きのご支援、ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

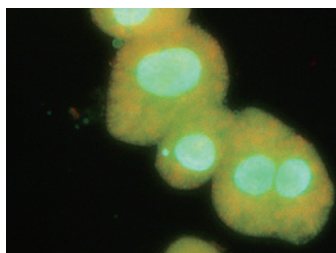
表紙写真紹介



抗腫瘍試験実験中の薬理研究部
森川 研究員



事業企画管理部のスタッフ



Diethylnitrosamine 12.5 mg/kg の 28 日間反復投与後に検出された小核を持つ肝細胞



ミーティング中の薬理研究部 (左から) 山澤・藤村・守住・猿渡 研究員

安全性

反復投与によるラット肝臓小核試験法



鹿島研究所 安全性研究部 前列左から服部・高島・中館研究員、後列左から、川端研究員、濱田顧問、高沢研究員

2011年、遺伝毒性のICHガイダンス [S2(R1)] が改定され、*in vivo* 遺伝毒性試験の一般毒性試験への組み込みが推奨されるようになりました。動物福祉の観点からも使用動物数の削減に貢献できますので、一般毒性試験への組み込みの動きは今後盛んになることが予想されます。本稿では、一般毒性試験に組み込むことを考慮した反復投与によるラット肝臓小核試験について紹介します。

肝臓小核試験は遺伝毒性肝発がん性物質の検出に優れた試験であり、代謝などにより血中からの消失が速く、骨髓や末梢血では遺伝毒性（小核誘発性）を検出できない化合物等の評価に有用です。しかし、分裂増殖の遅い臓器である肝臓では、部分肝切除や分裂促進剤の投与、あるいは分裂増殖の盛んな幼若ラットを用いるといった、特殊な条件下でしか小核誘発性は評価できないと考えられていました。

そこで私達は、肝細胞の寿命が200日程度と長い点に着目し、長期間投与することで分裂増殖の遅い肝臓でも小核が生じるのではないかと

と考え、反復投与と一般毒性試験に組み込むことが可能な肝臓小核試験法の検討を行いました。この中で、肝臓を灌流せずに肝細胞を分離する方法を開発し、病理検査などの他の検査の妨げとならないように工夫しました。

1. 非灌流法による肝細胞分離法の開発

肝臓の一部(1~2g程度)を切り出し、剃刀等で薄くスライスした後、100 U/mLのコラゲナーゼ溶液中で60分インキュベートしました。次いで激しくピペティングすることで細胞をほぐし、ろ過後、遠心分離を繰り返して肝実質細胞を分離し、細胞をホルマリン固定しました(Fig.1)。

本法により、観察に適した標本を簡便に作製することが可能となり、肝臓の一部組織のみを使用することで病理組織検査などに支障をきたすことなく遺伝毒性を評価することが可能になりました。

2. 反復投与による遺伝毒性肝発がん性物質の検出

遺伝毒性肝発がん性物質として知られているdiethylnitrosamine (DEN) 及び2,4-diaminotoluene (2,4-DAT) 並びに2,4-DATの構造異性体で発がん性を有さない2,6-diaminotoluene (2,6-DAT) を、5、14及び28日間反復投与し、肝臓小核誘発性を評価しました。

その結果、肝発がん性物質であるDEN及び2,4-DATでは投与期間・用量に応じた肝臓小核の誘発が認められ、従来の幼若ラットを用いた方法と比較しても、14~28日間の反復投与により小核誘発性を感度良く評価できることが示されました(Fig.2)。これに対して、非発がん性物質である2,6-DATでは、いずれの投与期間・用量においても対照群と比較して有意な小核の誘発は認められませんでした(Fig.3)。これらの結果から反復投与後の肝臓小核試験で肝発がん性物質を特異的に検出可能であることが示唆されました。

現在、本試験法の有用性を日本環境変異原学会・MMS研究会の共同研究として評価頂いています。なお、弊社では2010年より本試験の受託を開始しています。

今後、一般毒性試験への組み込みや遺伝毒性試験同士のコンビネーション（骨髓小核試験とコメットアッセイとのコンビネーションの有用性は国際バリデーションで実証済み）など、ガイダンス改定に伴う遺伝毒性試験評価法への変化にも的確かつ柔軟に対応しつつ、評価対象化合物の遺伝毒性を正確に評価できるよう努めてまいります。

(原稿執筆/高島 理恵 E-mail: Takashima.Rie@ma.medience.co.jp, 服部 亜樹子 E-mail: Hattori.Akiko@mg.medience.co.jp)

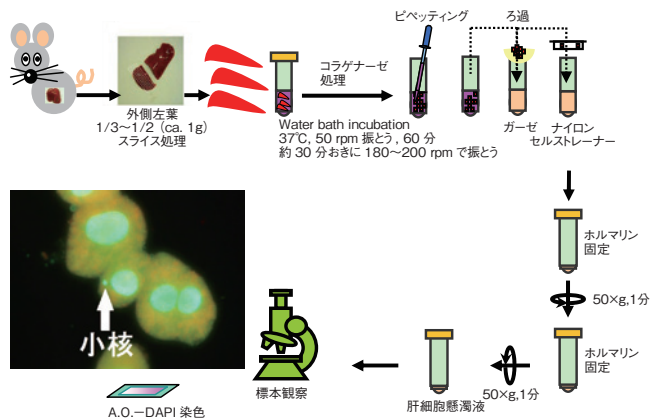
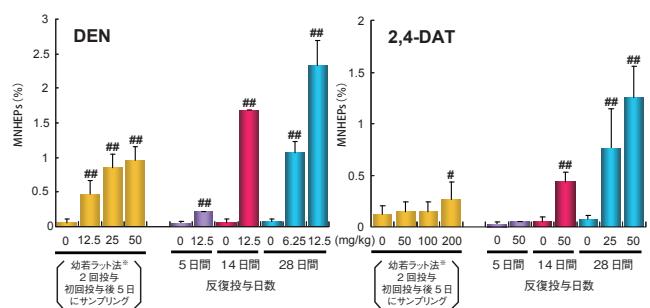


Fig.1 非灌流法による肝細胞分離法



MNHEPs (%) : 小核をもつ肝実質細胞 (Micronucleated hepatocytes) 出現頻度
*幼若ラット法データ: Mutation Res. (2010) 698, 24-29より引用
Fig.2 反復投与による肝臓小核試験結果
Mutation Res. (2012)747, 234-239より引用

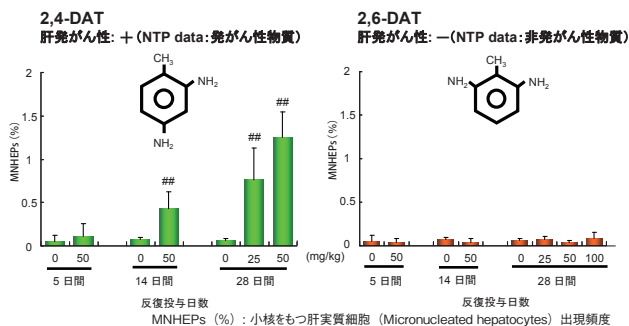


Fig.3 肝発がん性物質構造異性体の比較
2,4-DAT データ: Mutation Res. (2012) 747, 234-239より引用
2,6-DAT データ: Mutation Res. (2013) 751,12-18より引用

薬理

腫瘍関連試験（がん性疼痛モデルの評価法）



熊本研究所 薬理研究部
前列左から森川・孫・榎研究員、後列左から加藤・本堀・柿沼研究員

担がん動物を用いた薬効薬理試験として腫瘍増殖抑制試験（皮下移植モデル・同所移植モデル）、腫瘍転移抑制試験（肺・肝転移モデル・腹膜播種モデル・尾静脈内移植モデル）、血管新生抑制試験及びがん性疼痛抑制試験を受託メニューとして取り揃えております。これらに加えて、細胞株を用いた抗がん剤の薬効薬理試験も受託しており、同一細胞株を用いた*in vivo*及び*in vitro*での抗がん作用の評価が可能です。

細胞株を用いた抗がん剤の薬効薬理試験は、これまでに50種類の細胞株を用いた実績があるばかりでなく、12細胞に対して各6種類の抗がん剤を用いた結果も保有しています。また、抗がん剤単剤の評価に加え、多剤併用効果や、一般薬剤の併用による抗がん作用への影響など、多様なニーズにも対応可能です。

さらに、現在ヒト細胞株あるいは、初代ヒトがん細胞による三次元培養法を用いた抗がん剤の評価試験系を立ち上げており、より臨床に近い系での評価が行えるように取り組んでいます。今回は、がん性疼痛モデルに対する有効性について、新たにプレガバリンの効果を評価しましたので、紹介します。

ラット乳がん細胞株MRMT-1のがん性疼痛モデルに対するプレガバリンの効果

【目的】

がんの骨転移は、局所の疼痛や骨の脆弱化による病的骨折などを引き起こし、がん患者のQOLを著しく低下させます。進行がん患者及び転移を有するがん患者の60～90%が疼痛を有するとの報告もあり、がん性疼痛の適切な管理はがん医療における重要な課題の一つと考えられます。

我々は既存の転移性骨腫瘍モデルを一部改変することで、安定的かつ短期間で評価可能ながん性疼痛モデルを確立しました。また、このモデルを用いて、ゾレドロン酸（骨転移治療薬）及び塩酸モルヒネの疼痛軽減作用を確認しました（報告済）。がん性疼痛には、侵害性疼痛と神経因性疼痛が混在している場合が多く、鎮痛補助薬としてプレガバリン（末梢性神経障害性疼痛治療薬）が使用されています。今回、我々はプレガバリンの本モデルに対する有効性について評価しました。

【方法】

- 1.使用動物：ラット[Crl:CD (SD)]、♀、5週齢（移植時）
- 2.使用細胞：MRMT-1（ラット乳がん）

3.使用薬物：プレガバリン

4.実験日程

作業項目 \ Day	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
モデル作製			●												
群分け				●											
投与											●	●		●	●
von Frey test	●										●			●	
Plantar test		●										●			●

モデル作製 (Day 0)

麻酔下にて、ラットの脛骨内にMRMT-1細胞を移植。

群分け (Day 1)

疼痛閾値 (von Frey test及びPlantar test) をもとに群分け実施。

投与 (Day 8, 9, 11及び12)

プレガバリン30 mg/kg/dayを測定60分前に経口投与。

5.評価項目

①機械刺激 (von Frey test)

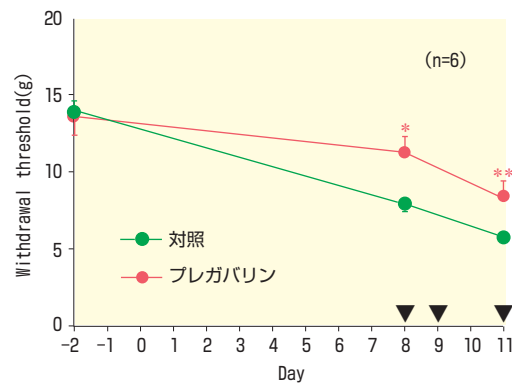
Dynamic plantar Aesthesiometer (UGO BASILE社) で足裏を刺激し測定。

②熱刺激 (Plantar test)

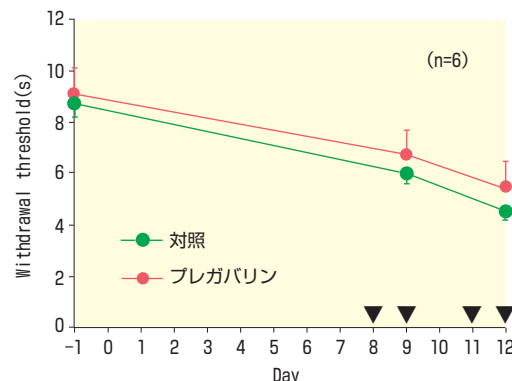
足底熱刺激装置 (UGO BASILE社) で足裏を刺激し測定。

【結果】

疼痛閾値の推移 (von Frey test)



疼痛閾値の推移 (Plantar test)



▼：投与（プレガバリン 30 mg/kg, 経口）

* P<0.05, ** P<0.01 vs 対照群 (Student's t検定)

[結論]

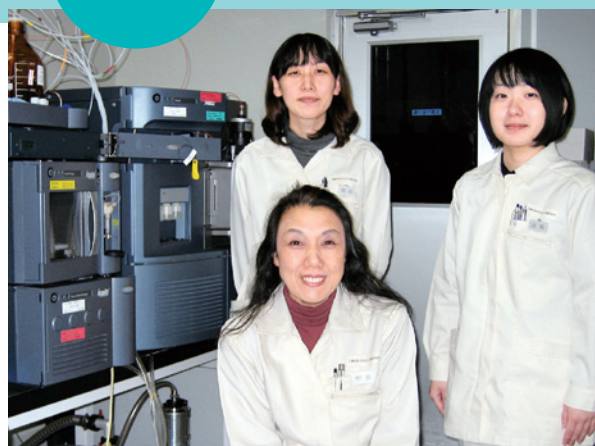
von Frey testでは、プレガバリン群は対照群と比較してDay 8及び11の疼痛閾値に有意な高値が認められ、機械刺激に対する疼痛抑制効果が確認されました。一方、Plantar testでは、プレガバリン群は対照群と比較して、Day 9及び12の疼痛閾値に有意差は認められず、熱刺激に対する疼痛抑制効果は確認されませんでした。今回の実験では、プレガバリンは他の薬物の評価に用いている条件と同様に測定60分前に

投与を行っていますが、投与タイミングを変えることによって、熱刺激に対しても疼痛抑制効果を示す可能性があるのではないかと考え、さらに検討を進めています。

(原稿執筆/孫 喆E-mail: Sun.Zhe@mw.medience.co.jp, 森川 崇E-mail: Morikawa.Takashi@mh.medience.co.jp)

● 最新研究紹介

分析代謝 胆汁酸24成分の一斉分析法



鹿島研究所 分析代謝研究部
原稿執筆者である中井グループリーダー（前列中央）と後列左から佐々木・江見研究員

哺乳類の胆汁中に広範囲に認められる胆汁酸は、肝臓でコレステロールから生合成され、胆管に分泌された後、十二指腸で脂質の消化や吸収を促進します。1980年代に固定化酵素を用いた胆汁酸の成分測定法が開発され、肝疾患に伴う成分の変化が確認されました。それ以来、肝疾患のマーカーとして、胆汁酸の成分分析は重要となっています。胆汁酸はコレステロールの代謝物であることから、脂質代謝疾患に関連性があると考えられ、肝臓の病気と言われている糖尿病との関わりも話題になっています。多くの疾病のモニターや医薬品の開発において、胆汁酸成分分析の需要が高まっていくことが予想されるため、高速で高感度な分析法を開発しました。

今回は、コール酸、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、ヒオ

デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸、 α -及び β -ムリコール酸のフリー体並びにタウリン・グリシン抱合体、12ケトリトコール酸を測定対象としました（一部、標準品を入手できなかった成分は除きます）。UPLC-MS/MSを使用した分析法により、血漿20 μ Lを用い、10分間の測定で、0.01 nmol/mLレベルまで各成分の測定が可能になりました。

正常なラット、マウス及びヒトの成分や糖尿病モデル動物（ZDF・ZDLラット、db/dbマウス）の各成分を測定した結果、その合計は総胆汁酸濃度に近いものでした。私達の開発した分析方法は胆汁酸各成分の多くを網羅していることが示唆されたと考えています。また、糖尿病モデル動物では、正常動物とは異なる成分バランスとなっていることも確認されました。

今後、生体肝臓を模倣した肝培養系や薬効試験での利用を考えています。

(原稿執筆/中井 恵子E-mail: Nakai.Keiko@mu.medience.co.jp)

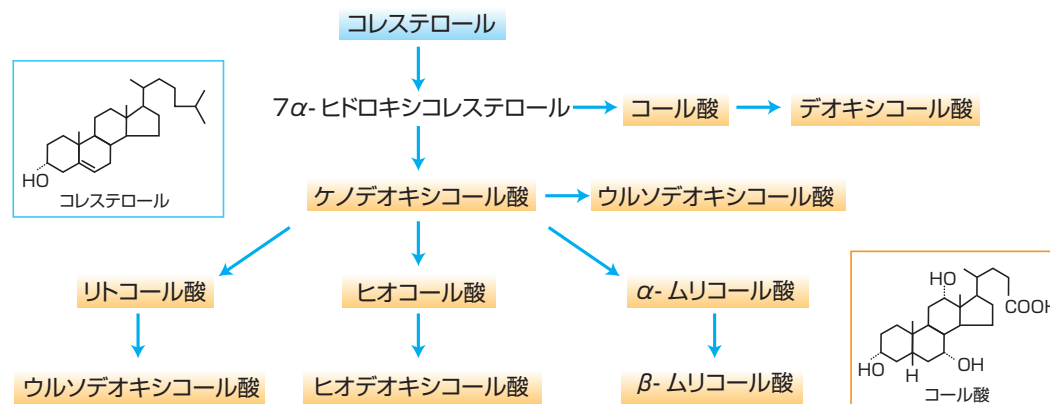
糖尿病モデル動物の血漿中胆汁酸濃度
—成分測定値の合計と総胆汁酸濃度の比較—

単位: nmol/mL

系統	成分測定値合計	総胆汁酸濃度*
ZDF	28.4	31.9
ZDL	27.3	28.7
db/db	1.39	1.93

*: 生化学分析装置にて測定、成分測定値と同一個体

胆汁酸の生合成経路



薬理

ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルの確立



熊本研究所 薬理研究部
前列左から猿渡・山澤研究員、後列左から藤村・守住研究員

【目的】

特発性間質性肺炎は特定疾患治療研究事業の対象疾患の一つで、難治性疾患として認知されています。特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は特発性間質性肺炎の臨床病理学的疾患単位の一つで最も発現頻度が高く、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成を来す予後不良の疾患です。また、生存率に対する有効性を証明した薬物療法がないことから、抗線維化薬の開発に期待が寄せられています。

我々は薬剤性肺障害の代表であるブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルを用いて、肺線維症に対する薬物の有効性を評価する試験系を構築しました。

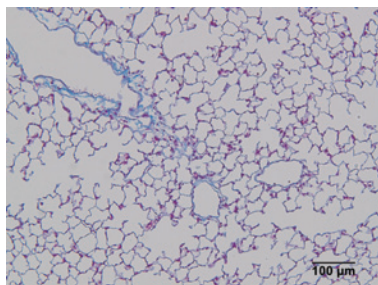
【方法】

雄性ICRマウスにブレオマイシン (BLM) を5日間連続で静脈内投与することで肺線維症を惹起しました。観察期間は6及び8週間とし、その期間に特発性肺線維症治療薬に適応されているビルフェニドンを200 mg/kg×2回/日 (6及び8週間)、また、アンチオキシダント活性を有することで注目されているN-アセチルシステイン (NAC) を200 mg/kg×2回/日 (8週間) にて経口投与しました。薬物の評価は、線維化の指標である肺中ハイドロキシプロリン量及び病理組織学的検査によって行いました。

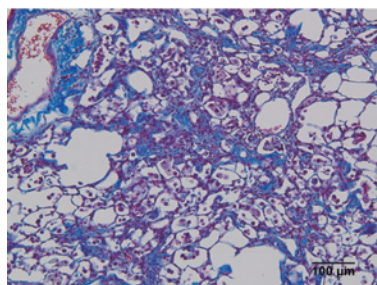
【結果及び考察】

BLMの5日間の静脈内投与により6及び8週間後の肺中ハイドロキシプロリン量は生理食塩液のみを静脈内投与したsham群と比較して有意に増加し (Fig.1)、同時に病理組織学的検査においても線維化病巣の形成が確認されました (Fig.2及び写真)。この反応に対し、ビルフェニドンを6及び8週間投与した結果、肺中ハイドロキシプロリン量は低下傾向が認められ、病理組織学的検査においても線維化を抑制する傾向が認められました。さらにNACの8週間投与の結果、肺中のハイドロキシプロリン量の低下、病理組織学的検査により線維化を抑制する傾向が認められました (Fig.1及びFig.2)。

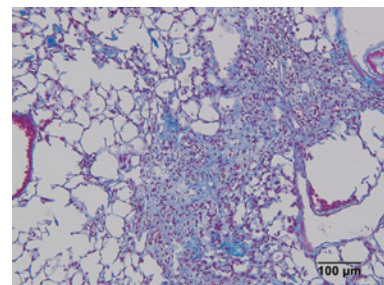
肺の病理組織写真 (マッソントリクローム染色)



正常肺

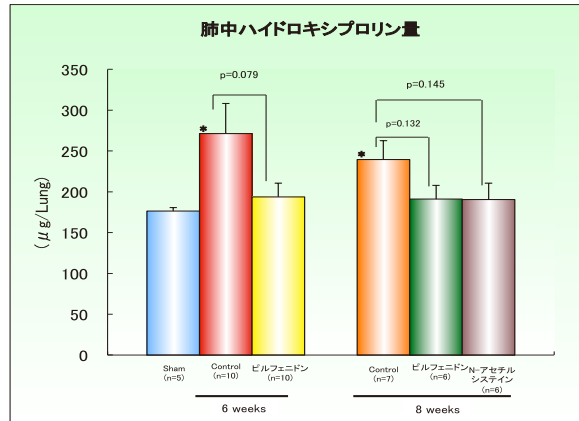


肺線維症モデル
ブレオマイシン投与



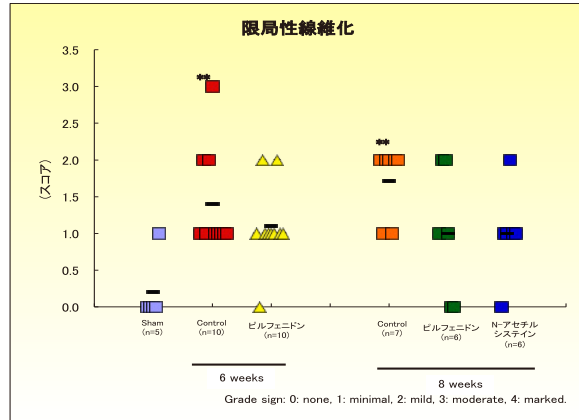
ビルフェニドン投与

Fig.1



*: p < 0.05. ShamとControlで有意差ありstudentのt検定 (t-test)

Fig.2



** : p < 0.01. ShamとControlで有意差あり (Wilcoxon順位和検定)

現在は唯一、ビルフェニドンがIPFに適応されており、ビルフェニドンは線維症の進行を抑制する効果が期待されています。本モデルにおいてビルフェニドンやNACは抑制作用を示すものの、統計学的に有意な結果は得られませんでした。しかし、個別に見た場合、薬物処置群に有効な結果が散見されており、BLMの静脈内投与で惹起された肺線維症に対し、線維化の抑制に有効であることが示唆されました。本試験系は肺線維症の治療薬の評価に有用と考えられます。

(原稿執筆/守住 孝輔E-mail : Morizumi.Kousuke@mn.medience.co.jp, 藤村 洋E-mail : Fujimura.Hiroshi@mn.medience.co.jp)

2011年学会発表実績

【第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会】

- イヌの経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化／満石三喜男、他
- 妊娠末期および哺育初期における母動物の組織学的変化と血液学的・血液生化学的変化／愛島洋子、他
- ヘキサクロロフェン (HCP) およびカプリリン (CPZ) 誘発性中枢神経系海綿状変化における希突起膠細胞前駆細胞の挙動／高橋一彰、他
- p-Cresidineを経口投与したTSG-p53ノックアウトマウスに認められた腎乳頭壊死に関する病理組織学的検索／川迫一史、他
- Wistar Hannover系ラット眼球角膜におけるmineralization発現状況／橋本知水、他
- ウサギ皮膚累積刺激性試験でみられた投与部位皮膚の組織学的変化／隈部志野、他
- ラットの経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化／押方孝文、他
- コモンマーモセットにおける自然発生性腎病変～糸球体変化の詳細～／山田直明、他

【第1回マールフォーラム】

- マールフォーラムを用いた背景データ試験のご紹介／和田聡、他
- イヌ・サルを用いたJETシステムによるホルター心電図検査のご紹介／和田聡、他

【Society of Toxicology (SOT) 50th Annual Meeting 2011】

- Experimental Study of Cleft Palate in rats treated with Compound that has sterol antisynthesis action／池見直起 (大塚アグリテクノ)、大田泰史、他

【第84回日本薬理学会年会】

- 小腸閉塞モデルラットによる腸液分泌・吸収作用評価法に関する検討／馬成俊、他
- マウスアレルギー性結膜炎モデル／藤村洋、他
- カニクイザルの血中ホルモン濃度における輸送ストレスの影響／山中洋泉、他
- マウスを用いた実験的NASHモデルの作製検討 (第3報)／牛島壯太、他
- ランニングホイール・メタボリックチャンパー付き呼吸代謝測定装置を用いた抗肥満薬の運動併用効果の検証／緒里真一、他

【第151回日本獣医学会学術集会】

- 6-aminocotinamide (6-AN) を単回腹腔内投与したマウスの聴覚神経路病変／佐々木啓、他

【AACR 102nd Annual Meeting 2011】

- Somatic mutation profiling to tumor samples using OncoCarta Panel／古田一行、他

【第38回日本トキシコロジー学会】

- ステロール合成阻害作用を有する化合物のラットを用いた口蓋裂に関する実験的研究／大田泰史、他
- サルの日周期性における血中ストレスホルモン濃度及び循環パラメーターの変化／飯前順子、他
- Wistar Hannover系ラットの性周期における背景データー血中ホルモン濃度の変化ー／財前絹子、他
- カニクイザルの小型血圧送信機を用いた血圧検査の利点及び問題点／和田聡、他
- カニクイザルの安全性試験における各種検査項目の繁殖地別データー中国産及びベトナム産の比較ー(臨床検査及び病理組織学的検査結果)／平嶋昂、他

- RccHan™:WISTラットの104週間飼育データーCri:CD (SD)ラットとの比較ー／三木篤子、他

- Wistar Hannover (RccHan™:WIST) ラットとSDラットにおける生後データの比較／木村栄介、他

- Wistar Hannover (RccHan™:WIST) ラットとSDラットにおける受胎能および胚・胎児発生データの比較／吉田龍二、他

- カニクイザルの安全性試験における各種検査項目の繁殖地別データー中国産及びベトナム産の比較ー(血中ホルモン濃度)／野口彰彦、他

- サルテレメトリー試験における心筋収縮能の検討／山中洋泉、他

【第8回国際動物実験代替法学会 (8th world congress on alternatives and animal use in the life science)】

- Enhanced and Geometrically Controlled Formation of Functional Bile Canaliculi by Micropatterning Hepatocytes in Collagen Gel／松井等、他

【第18回日本排尿機能学会】

- ウロフロメトリー法を用いた排尿障害モデルラットにおける尿流動態検討／福田裕明、他
- 経産雌ラットを用いた生薬エキスイによる排尿障害改善効果の検討／水町涼治、他
- 新規排尿機能測定システムを用いた排尿障害ラットの尿流動態データについて／森田枝美、他
- 新規のマウス用排尿代謝ケージ構築ならびに各種パラメーターについてー野生型マウスとTRPV4ノックアウトマウスとの比較ー／望月勉 (山梨厚生病院・泌尿器科)、水町涼治、他

【第152回日本獣医学会学術集会】

- 異なる2種類の手持ち式眼圧計を用いたイヌ眼圧測定値の比較／山中洋泉、他

【第51回獣医療病理学研修会】

- リンパ急性甲状腺炎および副腎髄質の萎縮を伴うリンパ球性副腎髄質炎ーAutoimmune polyendocrine syndromeを疑うー (No.1031 犬の甲状腺・副腎 三菱化学メディエンス㈱)／友成由紀

【MicroTAS 2011】

- Polarized hepatocyte culture micropatterned in collagen gel for analysis of biliary metabolite／松井等、他

【第21回生殖・発生毒性学東京セミナー】

- 分娩ー出生後の検査データのWistar Hannover (RccHan™:WIST) ラットとSDラットの比較／木村栄介、他

【The Environmental Mutagen Society (EMS) 42nd Annual Meeting 2011】

- Evaluation of The Repeated Dose Liver Micronucleus Assay in RatsーSummary of The Collaborative Study by CSGMT/JEMS/MMSー／Shuichi Hamada

【日本人類遺伝学会 第56回大会】

- SNPアレイ染色体検査の臨床応用に向けた取り組み／齋藤正、他

【3rd Global Quality Assurance Conference】

- The GLP Facility Restoration from the 2011 Great East Japan Earthquake Damage／高橋要

【日本薬物動態学会 第26回年会】

- 大動物における門脈カニューレーション試験系の確立／坂井紀文、他
- ガス透過性培養プレートを用いたサンドイッチ培養ヒト肝細胞による*in vitro*胆汁排泄評価／金子健一、他

- DBSを用いる血中濃度測定結果を薬物動態評価への利用可否について検討する／大久保信宏、他

【日本環境変異原学会 第40回大会】

- 反復投与による肝小核試験の検討／高島理恵、他
- *gpt* deltaラットを用いた肝小核誘発性および遺伝子突然変異を評価するコンビネーション試験法の検討／藤本透、他
- 反復投与と肝臓小核試験法の有用性の検討 (MMS共同研究)／濱田修一、他
- シンポジウム:多臓器小核試験の開発とその意義／濱田修一

【第4回排尿障害モデル動物研究会】

- 塩酸誘発頻尿モデルマウスを用いた排尿機能測定検討／福田裕明、他

【第31回比較眼科学会年次大会】

- 検査機器の違いによる網膜電図変化 (カニクイザル)／大竹誠司、他
- 陰性型ERGを示したビーグルの一例／佐々木豊、他

2011年投稿実績

【Neuropsychobiology 63 : 147-153, 2011】

- Influence of anti-cholinergic activity in serum on clinical symptoms of Alzheimer's disease / K. Hori (Department of psychiatry, Showa Univ. Northern Yokohama Hospital), M. Moriyasu, 他

【Genes and Environment (日本環境変異原学会誌) 33 : 96-102, 2011】

- Air Containing Ions Generated by Electric Discharge Has No Potential to Induce DNA Damage in Lung Cells in Rats and Mice / 高沢博修、他

【毒性質問箱13】

- ヒトリンパ芽球TK6を用いる*in vitro*小核試験の評価 / 中川宗洋

【BIOCLINICA BIOCLINICA 26 (9) : 809-812, 2011】

- ヒトES/iPS細胞技術を応用した創薬支援事業の現状と展望 / 長田智治、他

【最新医学 66 : 107-113, 2011. 特集 がん薬物療法のバイオマーカー】

- 半網羅的体細胞変異解析と個別化医療 / 古田一行、他

【Journal of Neuroparasitology 2 : Article ID N110701 (5 pages), 2011】

- Cerebral microsporidiosis caused by *Encephalitozoon cuniculi* infection in a young squirrel monkey / 古屋宏二 (国立感染症研究所)、佐々木啓、他

【医学と薬学 12月号 66 (6) : 967-970, 2011】

- レボフロキサシン点眼液0.5%のウサギ眼房水中薬物濃度を用いた生物学的同位性試験 / 小貴峰男 (日東メディック)、田崎健二、他

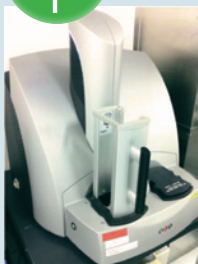
【Journal of Immunotherapy 34 : 480-489, 2011】

- Requirement of the Acquired Immune System in Successful Cancer Chemotherapy with cis-Diamminedichloroplatinum (II) in a Syngeneic Mouse Tumor Transplantation Model / 谷口啓介、他
- Roles of the Ribosomal Protein S19 Dimer and Chemically Induced Apoptotic Cells as a Tumor Vaccine in Syngeneic Mouse Transplantation Models / 谷口啓介、他

Topics

1

ECL 導入



鹿島研究所の安全性研究部ではイムノアッセイやフローサイトメトリーを駆使して、免疫毒性試験や免疫機能試験を受託していますが、新たにMeso Scale Discovery社のSECTOR Imager 6000を導入しました。この装置は電気化学発光 (electrochemiluminescence, ECL) をイムノアッセイに応用したものです。従来の吸光度を測定するELISA法に比べて①高感度かつ測定範囲が広い、②最大10項目を同時測定でき、少ない試料から多くのデータが得られる、③夾雑物の影響が少ない、などの利点を有します。この装置を用いることで、

サイトカイン、ケモカイン、成長因子、各種病態マーカーなど様々なバイオマーカーをはじめとして、抗体医薬などのバイオ医薬品や抗薬物抗体を高感度に測定することができます。お客様の多様なニーズに柔軟にお応えするとともに、信頼性の高いデータをご提供していきたいと考えています。



(原稿執筆 / 原田 英樹)

E-mail : harada.hideki@mv.medience.co.jp)

AAALAC インターナショナル 完全認証取得



2012年11月6日付で、鹿島研究所及び熊本研究所は両研究所を1つの単位としてAAALACインターナショナルの完全認証 (FULL ACCREDITATION) を取得しました。

AAALACインターナショナルとは、正式名称をAssociation for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care Internationalといい、自主的な審査と認証プログラムを通して、科学研究における動物の人道的な管理を促進する国際的な民間非政府組織です。

動物実験を行っている機関は、自らが実験動物の使用と管理を適切に実施していることを客観的に示すことが求められるようになってきています。AAALACインターナショナルは唯一と言っていい国際的な認証組織であり、そこで得られた完全認証は全世界に通用す

る、権威あるものとされています。その厳しい認証基準をクリアするため、全従業員が一丸となって努力してまいりました。また、その過程において実験動物の福祉に関する従業員の意識は一段と向上しました。

完全認証の取得は私たちにとってゴールではありません。今後も完全認証機関としての名に恥じぬよう、実験動物の使用と管理について常に最新の科学的知見を反映させながら、不断の改善を続けてまいりますので、ご指導賜りますようお願い申し上げます。



動物実験委員会 委員長 武知 雅人
(E-mail: Takechi.Masato@mv.medience.co.jp)

新規安全性試験システム (Provantis) の稼動



これまで鹿島研究所及び熊本研究所でそれぞれの独自の安全性試験システムを利用してきましたが、研究所間のシナジーを更に高めるためProvantisへのシステム統一を行いました。2008年

の4月に安全性試験システムの更新プロジェクトとしての活動を開始し、鹿島研究所では2012年7月、熊本研究所では2012年8月に全ての導入時CSV活動及び導入教育を終了し、GLP試験開始宣言を行いました。以降、GLP・非GLPを問わず、様々な試験にてProvantisを利用しています。

両研究所で同一のシステムを導入したことに伴い、業務の統一化も並行して行っていました。それにより、両研究所で同一品質の成果物をご提供できるようになりました。また、本システムは海外シェアにおいてトップであり、世界中の製薬メーカーやCROで利用されています。従いまして、海外申請を検討されているお客様に関しては、高いアドバンテージになると考えています。



安全性試験の更なる品質向上により、お客様のご期待・ご要望にお応えできるよう努めてまいりますので、今後とも宜しくお願い申し上げます。

(原稿執筆/坂本 陽人
E-mail : Sakamoto.Akito@ma.medience.co.jp)

感染症実験施設



熊本研究所薬理研究部では、感染症動物を用いた実験を実施するため、小動物区域に感染症実験区域を設け、BSL2レベルの感染実験が可能となりました。感染症実験区域では遺伝子改変動物への対応も可能となり、他の区域から完全に独立させた飼育室3部屋、剖検室1部屋、後室1部屋を設置し、飼育室

にはそれぞれネガティブアイソレーター、安全キャビネットを設置しています。剖検室にはドラフトチャンバーを設置して作業時の安全を確保するとともに、吸排気口にはHEPAフィルターを取り付けて室外への病原体等の散逸を防止しています。作業者は感染症実験区域に入るまえに、タイベック防護服、ゴーグル、N95マスク、手袋等の防護具を着用して作業します。感染症実験区域で使用した飼育器材及び着衣等は全てオートクレーブ滅菌を行い、区域外へ搬出します。現在はインフルエンザ感染モデル試験を実施しており、各種病原体等を用いる種々の感染モデルによる試験を開発し、お客様のニーズにお応えしていきたいと考えています。

(原稿執筆/今泉 真和
E-mail : Imaizumi.Masakazu@mg.medience.co.jp)

三菱化学メディエンス株式会社 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 |
| 【関東エリア】創薬第1営業部 | 〒108-8559 東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号 | ☎ 03-6722-4210 | FAX 03-6722-4211 |
| 【関西エリア】創薬第3営業部 | 〒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/>

三菱化学メディエンス 非臨床 News 創刊号 2013年2月発行