

The Journal of Toxicological Sciences

Online ISSN : 1880-3989

Print ISSN : 0388-1350

ISSN-L : 0388-1350

[資料トップ](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

47 巻, 3 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

Letter

Development of *in silico* prediction models for drug-induced liver malignant tumors based on the activity of molecular initiating events: Biologically interpretable features

Kota Kurosaki, Yoshihiro Uesawa

2022 年 47 巻 3 号 p. 89-98

発行日: 2022年

公開日: 2022/03/03

 <https://doi.org/10.2131/jts.47.89>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

肝悪性腫瘍（LMT）は、近年、薬物性肝障害（DILI）に伴う重篤で生命を脅かす薬物有害事象として報告されています。DILIは最も一般的な薬物有害事象であり、医薬品の販売中止や重大な規制措置の原因となることがあります。このため、医薬品の化学構造に基づいてDILIの発生確率を予測する定量的な構造-毒性相関モデルが数多く提案されています。しかし、LMTを誘発する薬物の予測因子については未解決の問題が多く、生物学的に解釈可能なLMTの予測モデルは開発されていない。そこで、分子と生体システムとの最初の相互作用と定義される、生物学的に解釈可能な特徴である分子開始イベント（MIEs）の活性に基づいて、薬剤がLMTを引き起こすかどうかの予測モデルを構築しました。次に、5つの機械学習モデル（LightGBM、XGBoost、ランダムフォレスト、ニューラルネットワーク、サポートベクターマシン）を構築し、その予測性能を評価したところ、LMTの予測性能は、LightGBM、XGBoost、ランダムフォレスト、ニューラルネットワーク、サポートベクターマシンの5つであった。その結果、LightGBMが最も高い性能を示した。また、薬剤性LMTのモデル構築に最も貢献したMIEsは、Enhanced Level of Genome Instability Gene 1（ヒトATAD5）の誘導、nuclear factor-KB、thyrotropin-releasing hormone receptorの活性化であった。

これらの結果は、これまでの文献を支持し、薬物誘発性LMTの発症メカニズムに関連付けることができる。今回の結果は、医薬品開発、研究、規制当局の意思決定に有用な知見を提供すると同時に、生物学的予測因子の理解を深めることで、より正確で意味のあるDILI予測モデルの構築に貢献するものと考えられます。

[PDF形式でダウンロード \(1624K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Toxicokinetic evaluation during intoxication of psychotropic drugs using brain microdialysis in mice

Yumiko Inoue, Asuka Kaizaki-Mitsumoto, Satoshi Numazawa

2022 年 47 巻 3 号 p. 99-108

発行日: 2022年

公開日: 2022/03/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.99](https://doi.org/10.2131/jts.47.99)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

過量投与時には、薬物動態が変化し、血中および組織中の薬物濃度が予想外に急上昇することがあります。中枢神経系（CNS）作用薬は過量投与による入院の主な原因であるため、急性向精神症状の発現に密接に関連する脳内濃度は重要であろう。しかし、過量投与時の適切なモデルがないため、急性中毒患者の中枢神経症状を予測することは困難である。そこで、中枢神経系に作用する薬物の中毒時のトキシコキネティクスを明らかにするため、マウスを用い、投与量と血中および脳内濃度の関係を検討した。フェノバルビタール、フルニトラゼパム、イミプラミン、アモキサピンの治療量または毒性量をマウスに腹腔内投与した。投与後24時間まで血清および脳の細胞外液を採取し、LC-MS/MSを用いて分析を行い、血清および脳内の薬物動態パラメータを測定した。4種類の向精神薬の比較から、アモキサピンの血中および脳内のトキシコキネティクスは他とは明らかに異なり、特に脳内濃度は用量漸増中に非常に上昇しやすいことが示された。これらの結果は、amoxapineの過量投与で観察される中枢神経系に関連する症状と一致する。したがって、本研究の方法は、向精神薬中毒時の中枢神経系毒性の予測に有用であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(1018K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Causes and countermeasure for blank absorbance increase in the ROS assay

Toshiyuki Ohtake, Morihiko Hirota

2022 年 47 巻 3 号 p. 109-116

発行日: 2022年

公開日: 2022/03/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.109](https://doi.org/10.2131/jts.47.109)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

活性酸素種（ROS）測定法は、ICH S10 ガイドラインおよび OECD テストガイドライン No.495 に記載されている化学的光反応性試験である。現在、化粧品成分の光安全性を評価するためにROSアッセイを利用しています。最近、スーパーオキシドアニオンの発生を評価するブランクの吸光度が、陰性対照（スライソベンゾン）では上昇せず、合格基準に達しないという問題に直面した。そこで、原因を究明し、対策を講じることを目的とした。不純物やリン酸ナトリウムとDMSOのメーカー差によるブランク吸光度の上昇への大きな影響は認められなかった。一方、緩衝液にCu²⁺を添加した場合、照射後のブランク吸光度の上昇は起こらなかった。次に、用量反応関係を確認したところ、0.1 μMのCu²⁺（Cu²⁺の6 ppbに相当）を添加すれば、ブランク吸光度の増加を十分に抑制できることが分かり、バッファへのCu²⁺添加の必要性が示唆された。最後に、0.1 μMのCu²⁺を添加した緩衝液を用いた活性酸素測定法について、TG 495 に記載されている 17 種類の熟練化学物質を用いて、安定した試験成績が得られることを確認した。この結果より、改良型ROSアッセイプロトコルは安定した試験結果を得るために有用であることが示唆された。

PDF形式でダウンロード (1455K)

HTML形式で全画面表示

Letter

Transient Receptor Potential Melastatin 8, a sensor of cold temperatures mediates expression of cyclin-dependent kinase inhibitor, p21/Cip1, a regulator of epidermal cell proliferation

Tomofumi Fujino

2022 年 47 巻 3 号 p. 117-123

発行日: 2022年

公開日: 2022/03/03

 <https://doi.org/10.2131/jts.47.117>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

RPMB（Transient Receptor Potential Melastatin 8）は、カルシウム透過性の非選択的なカチオンチャンネルで、適度な寒さの伝達のために必要とされる transient receptor potential superfamily の一つである。また、TRPMBは前立腺癌、膵臓癌、乳癌、メラノーマの細胞増殖を制御することが知られている。ここでは、低温の影響を直接受ける表皮細胞のTRPM8を介した増殖制御の鍵となる因子を検討した。正常ケラチノサイトHaCaT細胞および扁平上皮癌SAS細胞におけるTRPM8のノックダウンおよび異所性発現を含む実験から、TRPMBがサイクリン依存性阻害剤p21/Cip1の発現をアップレギュレートすることによって細胞増殖を阻害していることが示唆された。これらの知見は内因性アゴニスト非存在下で観察されたが、合成TRPMBアゴニストであるicilinを添加すると、HaCaT細胞ではDNA合成が減少したが、SAS細胞ではTRPM8非依存的にp21/Cip1レベルを変化させることによりDNA合成が促進され、icilinが癌細胞増殖を促進する危険性が示唆されるようになった。予想外だったのは、過活動膀胱や膀胱痛の治療に用いられるTRPM8ブロッカー、N-(3-aminopropyl)-2-[(3-methylphenyl)methyl]oxy-N-(2-thienylmethyl) benzamide hydrochloride salt (AMTB) がp21/Cip1発現を上昇させDNA合成を減少させたことであった。しかし、もう一つのTRPM8遮断薬であるN-(4-Tertiarybutylphenyl)-4-(3-chloropyridin-2-yl) tetrahydropyrazine-1 (2H)carbox-amide (BCTC) は、p21/Cip1発現を低下させDNA合成を促進することから、過活動膀胱や膀胱痛に使用すると細胞サイクルの調節異常に伴う発がんリスクがある可能性が示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1746K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

編集・発行 日本毒性学会

制作・登載者 株式会社 仙台共同印刷 福田印刷工業株式会社(-Vol.33 No.1)

DeepL translation / AEIC trial