

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](#)

最新号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

Review

Discovery and development of COVID-19 vaccines and therapeutics: nonclinical perspectives

Nasir Khan, Jean Sathish, Cynthia M Rohde

2024年 49巻 3号 p. 79-94

発行日: 2024年

公開日: 2024/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.79>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

COVID-19ワクチンであるBNT162b2とCOVID-19治療薬であるパクスロビッドTM（ニルマトルビル錠/リトナビル錠）の開発と規制上の審査は、世界的なパンデミック時に技術革新を加速させるためのベンチマークである。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質とメインプロテアーゼ（Mpro）をそれぞれワクチンと治療薬のターゲットとして迅速に選択したことは、SARS-CoV-2と関連ウイルスの生物学に関する利用可能な知識を活用したものである。BNT162b2の非臨床免疫原性と安全性は厳密に評価されました。同様に、治療薬候補であるlufotrelvir（PF-07304814）とnirmatrelvir（PF-07321332）についても、包括的な非臨床安全性評価が実施されました。BNT162b2およびパクスロビッドの開発および規制当局による審査は、製薬企業と規制当局および公衆衛生機関との緊密な連携によって可能となった。この経験は、リスクベースの投資戦略、通常は順次実施される活動の並行実施、迅速な殺処分決定、複数の候補の同時評価、柔軟で確立されたワクチン・プラットフォームの利用など、パンデミック対策に採用できるアプローチを浮き彫りにしている。

[PDF形式でダウンロード \(4808K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Possible nonimmunological toxicological mechanisms of vesnarinone-associated agranulocytosis in HL-60 cells: role of reduced glutathione as cytotoxic defense

Toshihisa Koga, Yuko Sahara, Tadaaki Ohtani, Kaneko Yosuke, Ken Umehar ...

2024年 49巻 3号 p. 95-103

発行日: 2024年

公開日: 2024/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.95>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

この研究は、ベスナリノンに関連した無顆粒球症の原因究明の一環として行われた。HL-60細胞をベスナリノンに48時間暴露したところ、還元型グルタチオン（GSH）含量は濃度依存的に減少したものの、細胞毒性はほとんど認められなかった。L-buthionine-(S,R)-sulphoximineで細胞内GSH含量を低下させると、顕著な細胞毒性と活性酸素種（ROS）産生が観察された。HL-60細胞をベスナリノン-MPO/H₂O₂/Cl-の反応混合物に暴露すると、細胞毒性も観察されたことから、ミエロペルオキシダーゼ（MPO）代謝の関与が示唆された。対照的に、GSH（1 mM）の存在は、これらの細胞毒性作用から保護した。MPO/H₂O₂/Cl-反応混合物の液体クロマトグラフィー質量分析から、ベスナリノンは2つの代謝物（4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジン[代謝物1: M1]と1-クロロ-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジン[代謝物2: M2]）に変換されたことが明らかになった。M2はM1の反応性代謝物であるN-クロラミン型であることが同定された。興味深いことに、M2はM1に変換され、GSHの酸化GSH（GSSG）への変換を伴っていた。さらに、HL-60細胞を合成M1とM2に24時間暴露したところ、M2は用量依存的な細胞毒性を引き起こしたが、M1はそうではなかった。細胞はGSHの存在によってM2由来の細胞毒性から保護された。結論として、我々はベスナリノンのMPO/H₂O₂/Cl-代謝反応に起因する細胞毒性作用と活性酸素産生を初めて証明し、HL-60細胞に細胞毒性を誘導する原因代謝物M2をM1のN-クロラミン代謝物として新たに同定した。さらに、細胞毒性に対するGSHの保護的役割も明らかになった。これらの知見は、ベスナリノン無顆粒球症の非免疫学的原因の可能性を示唆している。

PDF形式でダウンロード (1809K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

DTox: A deep neural network-based *in visio* lens for large scale toxicogenomics data

Takeshi Hase, Samik Ghosh, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kann ...

2024年 49巻 3号 p. 105-115

発行日: 2024年

公開日: 2024/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.105>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

大規模なオミックス技術、特に薬物や治療反応に関するトランスクリプトミクスデータセットの公開が進むにつれ、トキシコゲノミクスは安全薬理学や化学物質のリスク評価における重要な分野として浮上してきた。従来の統計学に基づくバイオインフォマティクス解析では、投与時間、投与量、遺伝子発現レベルなど、多次元的なトキシコゲノミクスデータへの適用に課題があった。我々は、画像シグナルを学習するディープニューラルアーキテクチャの能力とともに、重要な遺伝子をスクリーニングして意味のある洞察を導き出す効率を高めるために、現場の専門家による視覚的検査ワークフローに動機づけられ、ディープニューラルネットワークベースのin visioアプローチであるDToxを開発した。DToxは、Percellomeトキシコゲノミクスデータベースを用いて、投与時間の組み合わせに関する転写産物（マイクロアレイの遺伝子プローブ）の遺伝子発現数値を利用する代わりに、明確な時間と投与量のデータポイントの3次元表面プロットの画像表現を学習し、遺伝子プローブの重要性に関する専門家のラベルに基づいて分類器を訓練した。DToxは、統計的閾値に基づくバイオインフォマティクスや、発現数値に基づく機械学習アプローチを凌駕した。この結果は、画像駆動型ニューラルネットワークが、古典的な数値ベースのアプローチの限界を克服できることを示している。さらに、説明可能性モジュールでモデルを補強することにより、我々の研究は、モデルの重み付けを通して、トキシコゲノミクスにおける人間の専門家の視覚的分析プロセスを明らかにする可能性を示した。今回の研究は、トキシコゲノミクス研究におけるDToxモデルの適用を実証するものであるが、多次元数値データのためのin visioアプローチとしてさらに一般化することができ、医療データ科学の様々な分野での応用が可能である。

[PDF形式でダウンロード \(1971K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Developing a GNN-based AI model to predict mitochondrial toxicity using the bagging method

Yoshinobu Igarashi, Ryosuke Kojima, Shigeyuki Matsumoto, Hiroaki Iwata ...

2024年 49巻 3号 p. 117-126

発行日: 2024年

公開日: 2024/03/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.49.117](https://doi.org/10.2131/jts.49.117)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

ミトコンドリア毒性は、肝毒性を含む様々な毒性の発現に関与している。そのため、ミトコンドリア毒性は創薬の初期段階における主要なスクリーニング因子となっている。化学構造に基づいてミトコンドリア毒性を予測するモデルがいくつか開発されている。しかし、それらは陽性が陰性かの二値分類しか提供せず、陽性判定に寄与する部分構造を提供しない。そこで我々は、ミトコンドリア毒性を予測し、構造アラートを可視化する人工知能 (AI) モデルを開発した。このモデルを構築するために、化学構造データから学習できるグラフ・ニューラル・ネットワーク・アプローチを採用したオープンソース・ソフトウェア・ライブラリkMoLを使用した。また、肯定的な結果に寄与する部分構造の可視化を可能にする統合勾配法も利用した。

AIモデルを構築するために使用したデータセットは、ポジティブなデータよりもネガティブなデータの方が有意に多く、著しい不均衡を示した。この問題に対処するため、バギング法を採用した結果、F1スコア0.839によって証明されるように、高い予測性能を持つモデルが得られた。このモデルは、統合勾配法を用いて、ミトコンドリア毒性に寄与する部分構造を可視化するためにも使用できる。我々のAIモデルは、化学構造に基づいてミトコンドリア毒性を予測し、創薬の初期段階におけるミトコンドリア毒性のスクリーニングに貢献する可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(2104K\)](#)

[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