

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](#)

50 巻, 11 号

選択された号の論文の5件中1～5を表示しています

Minireview

[Incorporation of target safety review in drug discovery](#)

Yuichiro Amano, Brandon Jeffy, Hisashi Anayama, Jodi Goodwin

2025 年50 巻11 号 p. 593-599

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.593>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

新薬および新療法の安全性を確保することは、創薬において最優先事項である。武田薬品の創薬毒性学は、創薬ターゲットの質に焦点を当てることで、安全性関連のリスク低減に重要な役割を果たす。これには開発段階の早期における潜在的な毒性の特定が含まれ、リスクが創薬開発の後段階に影響を与える前に軽減することを可能にする。ターゲット安全性レビュー (TSR) はターゲット安全性評価 (TSA) プロセスを開始し、標的調節から生じる安全性懸念の戦略的評価を提供する。TSRの種類は包括的評価から簡略版まで多岐にわたり、オンターゲット効果・オフターゲット効果、プロジェクト背景、生物学的情報、化学的特性などを評価する。重要な点として、TSRにはリスクランク付けとリスク低減計画が含まれる。リスクは発生確率と影響度に基づきランク付けされ、医薬品開発プロセス全体を通じた情報に基づいた意思決定を可能にします。本ミニレビューでは、早期リスク特定の重要性を示す武田薬品の複数の事例研究を考察します。もちろん課題も残されており、TSR作成の適切なタイミング、限られたヒトオンターゲット情報、効果的なリスク評価手法の必要性、薬理学的研究への安全性指標の組み込み、患者集団における特定の背景リスクへの対応などが挙げられます。しかしながら、TSRおよびTSAプロセスを活用することで、医薬品開発プロセスは効率化され安全性が高まり、潜在的な安全リスクに効果的に対処するための包括的なアプローチが提供される。

[PDF形式でダウンロード \(348K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Prevention of prolactin reduction: a novel strategy countering multi-generational growth retardation caused by maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin

Xing Zou, Ming Yuan, Tomoki Takeda, Takayuki Koga, Yoshitaka Tanaka, Y ...

2025年50巻11号 p. 601-615

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.601>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

新生児の成長と発達、母体のケアと母乳育児によって大きく影響を受ける。我々の先行研究では、母体（雌ラット）が2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ジオキシン（TCDD）に曝露されると、授乳期におけるプロラクチン（PRL）レベル、授乳行動、乳汁産生が低下することが示された。TCDD曝露母鼠への脳室内PRL注入は、母体と子孫におけるこれらの障害を部分的に回復させた。しかし、母体TCDD曝露がPRL低下と多世代影響を引き起こすメカニズムは未解明である。本研究は母体TCDD曝露の多世代影響を解明し、妊娠期TCDD曝露による低PRLレベルから生じる発達障害の解決策を模索することを目的とした。妊娠15日目に妊娠ラット（F0母鼠）にTCDD（1 µg/kg）を経口投与すると、雌子孫（F1/F2）のPRL濃度が低下し、F1雌が分娩した際に母鼠の舐め行動が損なわれ、その結果F2/F3子孫の体重および短期記憶に悪影響が生じた。アリピプラゾール（ARI）は部分的ドーパミンD2受容体（D2R）アゴニストであり、プロラクチン（PRL）合成および分泌過程におけるドーパミンの作用を阻害することでPRLレベルを上昇させる。重要なことに、F0世代の母鼠へのARI投与は、治療を受けた母鼠におけるPRLレベル、授乳行動、乳量の回復をもたらすだけでなく、F2/F3世代の子孫で観察された発達障害を軽減した。これらの知見は、PRLが母性ケアと子孫の発達において重要な役割を果たすことを強調し、ARIがTCDD誘発性の多世代にわたる発達障害の影響を軽減する潜在的な治療介入となり得ることを示唆している。

2 / 3

[PDF形式でダウンロード \(3423K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Exogenous carbon monoxide prevents a decrease of mitochondrial membrane potential in lipopolysaccharide-stimulated platelets

Tomiko Yakura, Eri Nanizawa, Yutaro Natsuyama, Shinichi Kawata, Miyuki ...

2025年50巻11号 p. 617-625

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.617>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

背景：リポ多糖（LPS）は急性炎症を誘導し、血小板の活性化を伴う。一酸化炭素（CO）は内因性の生体活性ガスであり、ミトコンドリアに結合して抗炎症作用を発揮することが示されている。本研究では、LPSによって活性化された血小板のミトコンドリア膜電位に対するCOの影響を調査した。方法：LPS誘導性血小板応答のメカニズムを解明するため、ヒト血小板をLPS（10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で刺激した。ヒト血小板濃縮液を4群に分け、未処理群（対照）、LPS処理群（LPS）、LPSおよびCO溶解溶液処理群（LPS + CO）、LPSおよび外因性一酸化炭素放出分子-2処理群（LPS + CORM-2）とした。30分後、血小板中の乳酸レベルとミトコンドリア膜電位（ $\Delta\Psi\text{m}$ ）を測定した。また、透過型電子顕微鏡を用いて血小板の形態学的変化を観察した。結果：LPS群では、対照群と比較して、脱分極した $\Delta\Psi\text{m}$ を示す血小板の割合が増加し、乳酸レベルの上昇を伴った。一方、LPS+CO群およびLPS+CORM-2群では、脱分極した血小板の割合は有意に増加せず、乳酸レベルも有意に上昇しなかった。形態学的には、LPS群において伸長する仮足と細胞凝集が観察されたが、これらの変化はLPS+CO群およびLPS+CORM-2群では誘導されなかった。結論：これらの結果は、COが血小板の $\Delta\Psi\text{m}$ の低下を防止し、それによってLPS処理による血小板活性化を抑制することを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1295K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Ginkgetin ameliorates IL-1 β -stimulated inflammation via modulating PI3K/AKT/NF- κ B cascade in human osteoarthritis chondrocytes

Guoping Yang, Xueli Zhang, Zhizhi Wang, Shengrong Bi

2025年50巻11号 p. 627-636

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.627>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

変形性関節症（OA）は、軟骨下骨組織の密度増加、軟骨変性、滑膜炎を特徴とする変性性関節疾患である。イチョウ葉由来の生物活性化合物であるギンゲチンは、様々な疾患モデルにおいて顕著な抗炎症作用を示す。本研究では、ヒト変形性関節症軟骨細胞におけるIL-1 β 誘導性炎症反応の緩和に対するギンゲチンの治療可能性を明らかにすることを目的とした。その結果、ギンゲチンはIL-1 β によるプロスタグランジンE2（PGE2）および一酸化窒素（NO）の産生を著しく抑制することが示された。

さらに、ギンゲチンはIL-1 β 誘導性炎症性メディエーターおよび軟骨分解酵素の発現を抑制した。加えて、ギンゲチンはアグリカンやII型コラーゲンを含む主要な細胞外マトリックス成分の分解を軽減した。機序的には、ギンゲチンはPI3K/AKT/NF- κ Bシグナル伝達経路の活性化を著しく抑制することで保護効果を発揮した。総合すると、我々の知見はギンゲチンがPI3K/AKT/NF- κ Bカスケードの調節を介してIL-1 β 刺激性炎症を改善することを示し、変形性関節症（OA）管理における有望な治療戦略としての可能性を裏付けている。

[PDF形式でダウンロード \(2655K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Research Letter

Development of an AI algorithm for the automatic detection and classification of rat bone marrow cells

Naohito Yamada, Yusuke Suzuki, Taishi Shimazaki, Kyotaka Muta, Tadakaz ...

2025年50巻11号 p. 637-647

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.637>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

塗抹標本における骨髓細胞の形態学的観察と分類は、医薬品の毒性試験において重要な検査である。しかし、光学顕微鏡を用いた骨髓細胞分類の専門知識を習得するには長年の訓練が必要であり、多大な労力と時間を要する。監視なしに正確かつ客観的なデータを効率的に取得するため、塗抹標本から得られた全スライド画像（WSI）を用いた機械学習により、ラット骨髓細胞の自動検出と形態学的分類システムを開発した。本システムは、物体検出にSSD300、画像超解像にVDSR、分類にEfficientNetV2B0を統合している。ラット骨髓塗抹標本のWSIは、WSIスキャナーを用いて40倍倍率で取得した。SSD300を用いた骨髓細胞検出モデルの微調整は、ラット骨髓塗抹標本のWSIから取得した720枚の画像を用いて実施した。VDSR-EfficientNetV2B0を用いた13種類の骨髓細胞形態分類モデルは、合計144,000枚の細胞画像で最適化されました。骨髓細胞検出システムは平均精度79%を達成しました。さらに、形態学的分類は専門家による分類と比較して98%の精度を達成した。当アルゴリズムはラット骨髓塗抹標本上の細胞を、極めて高い精度かつ短時間（画像あたり5,000細胞を約80秒で分類）で自動分類可能であり、人的監視を必要としない。この能力は、本アルゴリズムが骨髓塗抹標本の毒性評価を支援するツールとして活用できる可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2916K\)](#)

[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)