

Journal of Toxicologic Pathology

Online ISSN : 1881-915X

Print ISSN : 0914-9198

ISSN-L : 0914-9198

[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5件中1~5を表示しています

Invited Review

Drug review process advancement and required manufacturer and contract research organization responses

Takayuki Anzai, Glenn J. Myatt, Frances Hall, Brenda Finney, Kenshi Na ...

2024年 37巻 2号 p. 45-53

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/02

[早期公開] 公開日: 2023/11/22

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0106>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

米国上院は2022年9月29日、「FDA近代化法2.0」を可決した。新薬開発における実験動物の強制使用の廃止を目指すこの法案の実効性は限定的だが、米国をはじめとする各国の医薬品申請のあり方を変える大きな流れである。しかし、製薬会社は患者の安全を最優先する製品安全の立場から、動物実験の完全廃止に向けて大きな一歩を踏み出していない。とはいえ、社会は動物実験への反発を強めており、自然かつ合理的な対応として、より少ない動物を使用し、より少ない動物実験を行う努力がなされるようになるだろう。このような変化は、最終的には新薬の申請形態を変化させる。本研究では、動物実験の実施数が減少する、あるいは動物実験に使用される動物の数が減少することを前提に、情報量の減少を補うための代替案としてバイオインフォマティクスと新技術を検討し、将来の新薬承認申請の姿を提示した。また、研究、教育、試験、展示に使用される動物の代替、削減、改良を促進するために、製薬会社や非臨床試験受託機関が採用すべき方向性についても論じている。

[PDF形式でダウンロード \(1458K\)](#)

Original Article

CD44 expression in renal tubular epithelial cells in the kidneys of rats with cyclosporine-induced chronic kidney disease

Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Ku ...

2024年 37巻 2号 p. 55-67

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/02

[早期公開] 公開日: 2023/12/18

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0111>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

腎尿細管上皮細胞 (TEC) 傷害は、薬剤性腎障害 (DIKI) の最も一般的な原因である。TECの再生はDIKI後の腎機能と構造回復を促進するが、TECの不応修復は不可逆的な線維化を引き起こし、慢性腎臓病 (CKD) の原因となる。CD44は、数種類のCKDモデルラットにおいて、不応修復中のTECに特異的に発現している。本研究では、シクロスポリン (CyA) ラットのCKDモデルにおいて、CD44の発現と腎線維形成におけるその役割を検討した。低塩食を与えた7週齢の雄性Sprague-DawleyラットにCyA (0, 15, 30mg/kg) を28日間皮下投与した。CD44は、CyA投与群の線維化病変の萎縮、拡張、肥大TECに発現していた。これらのTECは、レーザー顕微鏡によるダイセクションで収集され、マイクロアレイ解析で評価された。ジーンオンロジー解析により、これらのTECは間葉系表現型を持つことが示唆され、パスウェイ解析により、CD44がフィブロネクチン1 (Fn1) を含む線維化関連遺伝子の上流制御因子であることが同定された。免疫組織化学的には、線維化病変のTECの上皮性マーカーは低下し、間葉性マーカーは上昇しており、これらのTECは肥厚した基底膜に囲まれていた。In situハイブリダイゼーションにより、線維化病変のTECの細胞質におけるFn1 mRNAの増加が明らかになったが、フィブロネクチンタンパク質はこれらの尿細管を取り囲む間質に局在していた。酵素結合免疫吸着法 (Enzyme-linked immunosorbent assay) により、CyAを投与したラットでは血清CD44レベルが上昇した。これらの所見を総合すると、CD44は部分的な上皮間葉転換を示すTECにおいてフィブロネクチンの分泌を誘導することによって腎線維化に寄与していることが示唆され、腎線維化のバイオマーカーとしてのCD44の可能性が強調された。

PDF形式でダウンロード (10577K)

Combination of pathological, biochemical and behavioral evaluations for peripheral neurotoxicity assessment in isoniazid-treated rats

Akane Kashimura, Satomi Nishikawa, Yuhei Ozawa, Yui Hibino, Takashi Ta ...

2024年 37巻 2号 p. 69-82

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/02

[早期公開] 公開日: 2023/12/29

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0094>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

医薬品開発において、非臨床末梢神経毒性の評価はヒトの安全性を確保するために重要である。毒性の病理学的特徴とメカニズムを明らかにすることは、リスクの程度を推定し、モニタリング戦略を提案することにより、ヒトにおける安全性リスクの管理を可能にする。公表されている末梢神経毒性評価のガイドラインには、どのエンドポイントを優先的にモニタリングすべきか、また、その結果をどのように統合し、議論すべきかについての詳細な情報は記載されていない。末梢神経毒性の特徴を明らかにするための最適な評価方法を特定するために、我々はイソニアジドを投与したラットの病理学的、生化学的（メカニズム考察に寄与する生体物質およびバイオマーカー）および行動学的評価を行った。その結果、顕著な病理学的変化が認められた日と生化学的および行動学的変化が認められた日との間に乖離があることが判明し、これらの評価を組み合わせることの重要性が示唆された。病理学的評価は病態の特徴を明らかにするために不可欠であるが、病理学的評価と同じ時点における生化学的および行動学的評価の結果もまた、議論するために重要である。本研究では、血清ニューロフィラメント軽鎖の測定が病理学的検査よりも早期に変化を検出できたことから、末梢神経毒性のバイオマーカーとして有用であると考えられる。さらに、半薄切標本の検査とコリンアセチルトランスフェラーゼ免疫染色は、形態学的な神経毒性の特徴付けに有用であり、半薄切標本の画像解析によって病理学的特徴を客観的に示すことができた。

[PDF形式でダウンロード \(10695K\)](#)

Neural tissue tolerance to synthetic dural mater graft implantation in a rabbit durotomy model

Yuval Ramot, Noam Kronfeld, Michal Steiner, Nora Nseir Manassa, Amir B ...

2024年 37 巻 2 号 p. 83-91

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/02

[早期公開] 公開日: 2024/02/12

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0121>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

脳外科手術では、脳脊髄液の漏出を防ぎ、術後の合併症を最小限に抑えるために、硬膜を効果的に閉鎖することが不可欠である。生分解性合成材料は、その再生特性と低い免疫原性により、硬膜移植片として使用できる可能性がある。本研究では、ポリ(L-乳酸-カプロラクトン酸)とポリ(D-乳酸-カプロラクトン酸)からなる合成硬膜移植片ArtiFasciaの安全性をウサギの硬膜切開モデルで評価した。以前、ArtiFasciaは12ヶ月の前臨床試験において、良好な局所耐性と生分解性を示した。ここでは、ArtiFasciaの使用に伴う潜在的な脳損傷を評価するために、特殊な染色が用いられた。組織化学的および免疫組織化学的評価には、ルクソール・ファスト・ブルー、クレシル・バイオレット、マッソン・トリクローム、神経細胞核、グリア線維酸性タンパク質、イオン化カルシウム結合アダプター分子1染色が含まれた。染色されたスライドは、脳特異的反応に基づいて等級付けされた。その結果、ArtiFasciaインプラント、コントロールインプラントともに、その下の脳組織に損傷は見られなかった。炎症も神経細胞の損失も認められず、ArtiFasciaの安全性が裏付けられた。このアプローチは、これまでの病理組織学的分析と相まって、ArtiFasciaの安全性プロフィールを強化し、硬膜移植片の用途における生分解性材料評価の基準を設定するものである。この研究は、食品医薬品局のガイドラインに沿ったものであり、合成硬膜移植片の潜在的な神経組織への影響について包括的な評価を提供するものである。

[PDF形式でダウンロード \(3809K\)](#)

Short Communication

Induction of lung lesions by bronchial administration using bronchoscope technique in mice

Takako Hiyoshi, Chiyoko Nishime, Eiko Nishinaka, Fumiko Seki, Kenji Ka ...

2024年 37 巻 2 号 p. 93-97

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/02

[早期公開] 公開日: 2024/02/23

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0123>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

本研究は、個体間のばらつきを最小限に抑え、均一な病変を誘導できる曝露法を確立することを目的とした。また、ブレオマイシン（BLM）投与により誘導される病変の分布についても解析した。C57BLマウスにBLM（3 mg/mL）20 Lを気管支鏡を用いて左右の気管支内に投与した。投与14日後にマウスを犠牲にし、肺を病理組織学的に評価した。BLMによって誘発された炎症性病変は肺に広く観察された。左気管支投与群では、病変は肺葉全体に一樣に観察され、個体差は認められなかった。一方、右気管支投与群では、肺病変の分布に個人差が認められた。右肺4葉の解剖学的特徴により病変の分布が異なっていた。左気管支への投与は、均質性の高い肺への曝露や、精度の高い毒性・有効性評価に資するモデルの確立のために推奨される。

[PDF形式でダウンロード \(2471K\)](#)編集・発行 日本毒性病理学会
制作・登載者 株式会社アイペック