

# Fundamental Toxicological Sciences

Online ISSN : 2189-115X

ISSN-L : 2189-115X

[資料トップ](#)   [巻号一覧](#)   [この資料について](#)

## 12 巻, 5 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

### Data Report

#### Urinary titin fragment is a non-invasive biomarker for simvastatin-induced skeletal muscle toxicity in rats

Katsunori Ryoke, Ayano Hasegawa, Ryo Yamazaki, Kazuma Kondo, Noriko Su ...

2025 年12 巻5 号 p. 125-133

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/21

DOI <https://doi.org/10.2131/fts.12.125>

ジャーナル   フリー

抄録を非表示にする

骨格筋毒性は、特にスタチン系薬剤において、軽度の筋痛から致死的な横紋筋融解症に至る有害作用を引き起こす可能性があり、医薬品開発において常に重大な懸念事項となってきた。クレアチンホスホキナーゼ（CPK）や乳酸脱水素酵素（LDH）といった従来の血漿バイオマーカーは、特異性と感度に限界がある。本研究では、ラットにおけるシンバスタチン誘発性骨格筋毒性の非侵襲的バイオマーカーとして、尿中N末端チチン断片（N-titin）を検討した。雌性Wistar Hannoverラットに異なる用量のシンバスタチンを投与し、尿・血液・筋組織サンプルを採取して分析した。組織病理学的検査により、高用量群ラットの速筋（腓腹筋および大腿二頭筋）において筋線維変性および炎症が認められた。これに対応して、尿中N-チチン/クレアチニン（CRN）比は著明に上昇した一方、血漿CPKおよびLDH値は変化を示さなかった。これらの知見は、尿中N-チチン/CRN比が骨格筋損傷を検出する感度が高く実用的なバイオマーカーであり、従来の血液ベースのマーカーよりも優位性を持つ可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1721K\)](#)

### Original Article

## Bile acid transport and arachidonic acid influence hepatic CYP2D6 activity: implications for drug metabolism in a gut-liver microphysiological system

Dhimas Agung Kurniawan, Shion Kanehara, Yuna Osada, Aiko Mizuno, Hiroh ...

2025年12巻5号 p. 135-141

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/29

DOI <https://doi.org/10.2131/fts.12.135>

ジャーナル フリー

抄録を非表示にする

肝臓は異物代謝において中心的な役割を果たし、その活性は腸管との生理的相互作用に強く影響される。しかし、この腸-肝相互作用を仲介する分子シグナルと、それらが薬物代謝酵素に及ぼす影響については、依然として十分に解明されていない。本研究ではヒト由来腸-肝マイクロ生理学システム（MPS）を用い、正常生理条件下における胆汁酸輸送とアラキドン酸（ARA）代謝が肝臓のシトクロムP450（CYP）活性をどのように調節するかを調査した。共培養では腸管における胆汁酸輸送体ASBTの発現が上昇し、能動的な胆汁酸取り込みとシグナル伝達を示唆した。ASBT阻害により循環培地中のARA濃度が著しく低下し、特にCYP2D6において肝CYP活性が選択的に減少した。これらの知見は、胆汁酸輸送が脂質メディエーターのバランスに影響を与え、それがCYP活性を調節することを示唆している。本結果は、腸-肝コミュニケーションが薬物代謝に寄与する潜在的なメカニズムを明らかにするとともに、毒性評価のための改良モデル開発に有用な知見を提供する可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(1238K\)](#)

### Original Article

## Size and surface properties of silica micro/nanoparticles are critical in modulating endocytosis-mediated cellular responses in murine RAW-Blue macrophages and N18 neuroblastoma cells

Dipankar Chandra Roy, Kenji Ono, Katsumi Fukamachi, Masumi Suzui

2025年12巻5号 p. 143-154

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/29

DOI <https://doi.org/10.2131/fts.12.143>

ジャーナル フリー

抄録を非表示にする

本研究の目的は、異なるサイズと表面官能基を有するシリカ微粒子/ナノ粒子（SiPs）が、マウス由来RAW-BlueマクロファージおよびN18神経芽腫細胞において細胞毒性を引き起こす分子メカニズムを解明することである。これらの材料がマクロピノサイトーシス、クラトリン媒介エンドサイトーシス（CME）、またはカベオラ媒介エンドサイトーシス（CvME）を介して作用する可能性に焦点を当てた。

2

3種類のSiP、すなわち3  $\mu$  m-プレートン（表面修飾なしの直径3  $\mu$  m粒子）、50nm-プレートン（表面修飾なしの直径50nm粒子）、および50nm-NH2（表面修飾としてアミン官能基を有する直径50nm粒子）を試験した。50 nm-プレートン存在下ではRAW-Blueマクロファージに細胞毒性が認められたが、N18神経芽細胞腫細胞では24時間時点において50 nm-プレートン存在下でも明らかな細胞毒性は示さなかった。50 nm-プレートン存在下では、RAW-Blueマクロファージにおいて細胞増殖が有意に抑制され、細胞死が有意に誘導された。これらのマクロファージは、CME（細胞内膜輸送）およびマクロピノサイトーシス経路を介して50 nm-プレートンおよび50 nm-NH2粒子を取り込んだ。マクロファージを50 nm-プレートンとCME阻害剤クロルプロマジンで処理した場合、対照群と比較してNF- $\kappa$ B誘導性分泌型胚性アルカリホスファターゼ（SEAP）活性が有意に低下した。マクロファージを50 nm-プレートン粒子とマクロピノサイトーシス阻害剤イミプラミンで処理した場合、対照群と比較して細胞死が有意に減少した。これらの結果を総合すると、SiPsのサイズと表面特性が、細胞毒性やSEAP活性の調節を含むエンドサイトーシスを介した細胞応答を調節する上で重要であることが示された。これにより、SiPsの安全かつ効果的な設計と、生体医用応用における信頼性の高い基準が促進される。

[PDF形式でダウンロード \(13150K\)](#)

## Original Article

### Differences in microRNA expression in rat liver following single- and combined administration of caffeine and dextromethorphan

Yuko Emoto, Tomohiro Matsumoto, Masaki Hashiyada, Masahiro Obayashi, K ...

2025年12巻5号 p. 155-163

発行日: 2025年

公開日: 2025/11/11

DOI <https://doi.org/10.2131/fts.12.155>

ジャーナル フリー

抄録を非表示にする

法医学の実践において、血液中の薬物濃度は薬物中毒に関連する死因の診断において重要な決定因子である。致死濃度に達しない場合でも、複数の薬物が検出された際には潜在的な薬物相互作用を考慮しなければならない。マイクロRNA (miRNA) は、その短い塩基配列、頑健性、および死後変化に対する耐性から、ますます注目を集めている。カフェインとデキストロメトルファンは、日本の若年層において最も乱用される物質の一つである。しかし、これら薬剤投与後のカフェインとデキストロメトルファンの相互作用に関する報告や包括的なmiRNA解析は限られている。本研究では、カフェイン及びデキストロメトルファンを単独または併用投与したラットにおいて、miRNA発現に差異が生じるかを明らかにすることを目的とした。カフェイン、デキストロメトルファン、または両薬剤を投与したラットの肝臓においてmiRNAの包括的解析を実施した。併用投与群においてのみ発現変化を示したmiRNAは8種類（5種類が上調節、3種類が下調節）であった。このうちrno-miR-34a-5pの発現は併用群で有意に低下しており、定量RT-PCRにより確認された。投与用量における行動学的・病理学的評価では群間差は認められなかったが、miRNA発現には明確な変化が検出された。これらの結果は、miRNAが単剤投与と併用投与の病理学的差異を示すバイオマーカーとなり得ることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1019K\)](#)

---

編集・発行 一般社団法人日本毒性学会  
制作・登載者 株式会社 仙台共同印刷

DeepL translation / AEIC trial