

The Journal of Toxicological Sciences

オンラインISSN : 1880-3989

印刷ISSN : 0388-1350

ISSN-L : 0388-1350

[資料トップ](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

45 巻, 11 号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

原著

Euptox Aは、*in vivo*で、ROS、ミトコンドリア機能障害、およびカスパーゼ依存性経路を介して、肝細胞のG0 / G1停止およびアポトーシスを誘導します

Samuel Kumi Okyere, Quan Mo, Gao Pei, Zhihua Ren, Junliang Deng, Yanch...

2020 年 45 巻 11 号 p. 661-671

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.661>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

Ageratina adenophora (*A. adenophora*) の毒素として、euptox A (9-oxo-10, 11-dehydroageraphorone) は、動物に肝毒性を引き起こすことが知られています。この研究では、マウス肝細胞に対するユープトックスAの効果とその根底にあるメカニズムを初めて調べました。ユープトックスAは、主にミトコンドリア関連経路によって用量依存的に肝細胞周期の停止とアポトーシスを誘導し、影響を受けた細胞はDNA断片化、膜ブレブ、クロマチン凝縮の出現を特徴とすることがわかりました。結果は、ユープトックスAが同様に、ミトコンドリア膜電位の喪失、シトクロムCおよびAIFの放出、カスパーゼ-3の活性化によって解明された、主にROS蓄積およびミトコンドリア媒介およびカスパーゼ依存経路によって肝細胞G0 / G1停止およびアポトーシスを誘導したことを示した/ -9、Bax、およびBcl-2の抑制。

[PDF形式でダウンロード \(4342K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ゲフィチニブの反応性代謝物はインフラマソームを活性化する：ゲフィチニブ誘発特異体質反応への影響

Ryuji Kato, Yoshio Ijiri, Tetsuya Hayashi, Jack Uetrecht

2020年 45 巻 11 号 p. 673-680

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.673>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR TKI) は、非小細胞肺癌に対して承認されています。EGFR TKIは従来の細胞毒性療法よりも毒性が低いですが、多くの重度の特異体質薬物反応を引き起こします。反応性代謝物は、免疫活性化に関与すると考えられている危険関連分子パターン (DAMP) の放出を伴う細胞損傷を引き起こす可能性があります。インフラマソームはDAMPによって活性化される可能性があり、これはDAMPが免疫応答を開始する一般的なメカニズムである可能性があります。アファチニブ、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびオシメルチニブがインフラマソームを活性化するDAMPの放出を誘導する能力をテストしました。ヒト肝細胞癌機能性肝細胞-4 (FLC-4) 細胞は、薬物の生物活性化に使用されました。インフラマソーム活性化の検出は、ヒトマクロファージ細胞株であるTHP-1細胞を用いて実施されました。ゲフィチニブは酸化されて反応性イミノキノン代謝物になることが知られています。ゲフィチニブをFLC-4細胞と7日間インキュベートした上澄みは、カスパーゼ-1活性の増加とTHP-1細胞によるIL-1 β の産生をもたらすことがわかりました。ゲフィチニブを含むFLC-4細胞の上清では、熱ショックタンパク質 (HSP) 40、70、および90が有意に増加しました。さらに、活性化されたTHP-1細胞は、高移動度グルーブボックス1 (HMGB1) タンパク質を分泌しました。これらの結果は、反応性イミノキノン代謝物が肝細胞からのDAMPの放出を引き起こし、それがインフラマソームを活性化する可能性があるという仮説を支持しています。インフラマソームの活性化は、ゲフィチニブによる免疫系の活性化における重要なステップである可能性があります。

PDF形式でダウンロード (1410K) HTML形式で全画面表示

原著

有足細胞における細胞内補体活性化は、トリクロロエチレン感作マウスの免疫腎障害を悪化させる

Xiaodong Yang, Wei Jiang, Meng Huang, Yuying Dai, Bodong Li, Xian Wang...

2020年 45 巻 11 号 p. 681-693

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.681>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

工業生産における一般的な有機溶剤としてのトリクロロエチレン (TCE) は、一部の暴露労働者に職業性薬物性鼻炎 (OMDT) を引き起こす可能性があります。全身性の皮膚損傷に加えて、OMDTは重度の腎障害も伴います。私たちの以前の研究は、補体 (C) がTCEによって引き起こされる免疫腎障害において重要な役割を果たすことを示しています。具体的には、C3は主に糸球体に沈着します。最近の研究では、細胞内補体がカテプシンL (CTSL) によって活性化され、一連の生物学的効果を発揮することがわかっています。この研究の目的は、糸球体のC3がどこから来て、それがどのよ

うな役割を果たしているかを調査することでした。CTSL阻害剤 (CTSLi, 10 mg / kg) の存在下または非存在下でTCEによって誘発された皮膚感作のBALB / cマウスモデル。TCE感作陽性マウスでは、C3は主に有足細胞で発現し、CTSLの発現は有足細胞で有意に増加しました。腎機能検査および関連する指標は、異常な糸球体濾過を示し、透過型電子顕微鏡検査は、有足細胞への超微細構造の損傷を明らかにした。これらの病変は、TCE / CTSLi陽性マウスで軽減されました。これらの結果は、TCE誘発性免疫腎損傷において、有足細胞の細胞内補体がCTSLによって過剰に活性化され、有足細胞損傷を悪化させ、それによって糸球体濾過機能を損傷する可能性があるという最初の証拠を提供します。有足細胞における細胞内補体活性化およびカテプシンLは、TCEによって誘発される免疫性腎障害を治療するための潜在的な標的である可能性があります。腎機能検査および関連する指標は、異常な糸球体濾過を示し、透過型電子顕微鏡検査は、有足細胞への超微細構造の損傷を明らかにした。これらの病変は、TCE / CTSLi陽性マウスで軽減されました。これらの結果は、TCE誘発性免疫腎損傷において、有足細胞の細胞内補体がCTSLによって過剰に活性化され、有足細胞損傷を悪化させ、それによって糸球体濾過機能を損傷する可能性があるという最初の証拠を提供します。有足細胞における細胞内補体活性化およびカテプシンLは、TCEによって誘発される免疫性腎障害を治療するための潜在的な標的である可能性があります。腎機能検査および関連する指標は、異常な糸球体濾過を示し、透過型電子顕微鏡検査は、有足細胞への超微細構造の損傷を明らかにした。これらの病変は、TCE / CTSLi陽性マウスで軽減されました。これらの結果は、TCE誘発性免疫腎損傷において、有足細胞の細胞内補体がCTSLによって過剰に活性化され、有足細胞損傷を悪化させ、それによって糸球体濾過機能を損傷する可能性があるという最初の証拠を提供します。有足細胞における細胞内補体活性化およびカテプシンLは、TCEによって誘発される免疫性腎障害を治療するための潜在的な標的である可能性があります。有足細胞の細胞内補体はCTSLによって過剰に活性化され、有足細胞の損傷を悪化させ、それによって糸球体濾過機能を損傷する可能性があります。有足細胞における細胞内補体活性化およびカテプシンLは、TCEによって誘発される免疫性腎障害を治療するための潜在的な標的である可能性があります。有足細胞の細胞内補体はCTSLによって過剰に活性化され、有足細胞の損傷を悪化させ、それによって糸球体濾過機能を損傷する可能性があります。有足細胞における細胞内補体活性化およびカテプシンLは、TCEによって誘発される免疫性腎障害を治療するための潜在的な標的である可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(11305K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

文字

単純化された生理学に基づく薬物動態モデルを用いてラットデータセットから外挿されたヒト血漿中のクマリンの代謝プロファイル

Tomonori Miura, Yusuke Kamiya, Shiori Hina, Yui Kobayashi, Norie Muray ...

2020年 45巻 11号 p. 695-700

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.695>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

クマリンは、人間の肝臓によって排泄可能な7-ヒドロキシクマリンに広範囲に代謝される食事由来の物質です。毎日の食餌摂取下のクマリンは一般に無毒であると見なされていますが、この物質は肝毒性との潜在的な関連性のために毒物学および臨床的に興味深いものであり、これは特にラットで明らかです。この研究では、クマリンの薬物動態は、ヒトへの仮想経口投与後にモデル化されました。ラット研究から報告された血漿濃度に基づくクマリンの*o*-ヒドロキシフェニル酢酸への生体内変化 (3,4-エポキシ化による) とともに、クマリンの調整されたモニタリング当量は、既知の種のアロ

メトリックスケーリングファクターを使用してヒトクマリン当量にスケールされました。ラットとヒトの肝臓製剤を使用して、急速なデータヒトの*invitro*代謝クリアランス（ラットよりも約50倍速い）は、*invitro*-*invivo*外挿で得られました。ヒトの生理学に基づく薬物動態（PBPK）モデリングでは、*o*-ヒドロキシフェニル酢酸および7-ヒドロキシクマリンに対する代謝比を、クマリンの完全な消失についてマイナー（0.1）およびメジャー（0.9）レベルに設定しました。単純なPBPKモデルによって生成されたヒトのモデル化された血漿中濃度曲線は、報告されたシミュレートされたクマリンの最大濃度と一致していました。これらの結果は、クマリンのシミュレーション血漿レベルおよびその一次代謝産物7-ヒドロキシクマリンまたはその二次活性化された代謝物に基本的な情報を提供の食餌性食品の消費に起因するヒドロキシフェニル酢酸（3,4-エポキシ化による）。現在の仮定の下では、クマリンの毒性学的影響は人間にはほとんど見られず、それによって人間のリスク評価にPBPKモデリングを使用した前方線量測定の実用性が示されています。

[PDF形式でダウンロード \(1000K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

PD-1 / PD-L1は、甲状腺濾胞上皮細胞の増殖、アポトーシス、および炎症性サイトカイン分泌において、リンパ球を介した墓の進行に影響を与えます

Hui Han, Xiaodan Fu, Jiao Huang, Xianfeng Zhang, Jianyi Yu

2020年 45巻 11号 p. 701-711

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.701>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

グレイブス病（GD）の患者とマウスからの細胞の増殖、アポトーシス、分泌におけるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）とTリンパ球の役割を調査することを目的としました。GD患者の血清ホルモン、関連抗体および炎症性サイトカインのレベルは、エレクトロケミルミネッセンスイムノアッセイおよびELISAによって決定されました。CD4およびCD8Tリンパ球のパーセンテージとPD-1発現をフローサイトメトリーで調べました。GDマウスモデル、甲状腺濾胞上皮細胞、およびCD4 + PD-1 +、CD4 + PD-1-およびCD8 + PD-1 +、CD8 + PD-1-Tリンパ球共培養システムが構築されました。甲状腺濾胞上皮細胞における生存率、アポトーシス関連マーカー、血清ホルモン、関連抗体および炎症性サイトカインは、CCK-8、ウエスタンブロット、qTR-PCR、エレクトロケミルミネッセンスイムノアッセイおよびELISAによって決定された。GD患者では、遊離甲状腺ホルモン（FT3、FT4）、甲状腺ホルモン抗体（TRAb、TPOAb、TGAb）、炎症性サイトカイン、TSHの抑制が観察されました。CD4のパーセンテージ⁺T細胞は増加しましたが、CD8⁺T細胞はGD患者で減少しました。PD-1発現レベルは、両方のCD4に解除された⁺およびCD8⁺GD患者からの細胞。CD4⁺PD-1⁺およびCD8⁺PD-1⁺Tリンパ球と共培養したマウス甲状腺濾胞上皮細胞では、細胞生存率、THおよびTRAbレベル、炎症性サイトカインレベルが最も高く、TSHレベルとアポトーシスは最低。PD-1陽性Tリンパ球は、生存率を促進し、甲状腺濾胞上皮細胞のアポトーシスを阻害することができました。これにより、GDの発生がさらに加速しました。

[PDF形式でダウンロード \(3906K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

アクリロニトリルは、ヒト絨毛癌細胞における活性酸素種の形成を促進することにより、細胞周期の停止とアポトーシスを誘導しました

Soo-Min Kim, Kyung-Chul Choi

2020年 45巻 11号 p. 713-724

発行日: 2020年

公開日: 2020/11/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.713>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

プラスチック、アクリルアミド、アクリル繊維、樹脂の製造に広く利用されているアクリロニトリル (AN) も、たばこの煙 (CS) の主成分の1つです。この研究では、JEG-3およびBeWoヒト絨毛癌細胞株の細胞生存率とアポトーシスに対するANの影響を調べました。細胞生存率アッセイにより、ANがJEG-3およびBeWo細胞の細胞増殖を用量依存的に減少させることが確認されました。さらに、ウエスタンブロットアッセイにより、サイクリンDおよびサイクリンEのタンパク質発現が減少し、p21およびp27のタンパク質発現が48時間のAN処理に反応して増加したことが明らかになりました。ANに曝露されたJEG-3およびBeWo細胞の活性酸素種 (ROS) レベルの変化も、ジクロロフルオレセインジアセテート (DCFH-DA) アッセイによって測定されました。これは、ROSレベルが48時間のAN治療に反応して増加したことを明らかにしました。さらに、ウエスタンブロットアッセイにより、JEG-3およびBeWo細胞を4時間AN処理すると、リン酸化真核生物開始因子2アルファタンパク質 (p-eIF2 α)、C/EBP相同タンパク質 (CHOP)、およびカスパーゼ12の発現が促進されることが確認されました。ROSを介した小胞体ストレス (ERストレス) 関連のアポトーシスに参与することが知られています。全体として、p53とBax (アポトーシス促進マーカー) のタンパク質発現は増加しましたが、Bcl-x1 (抗アポトーシスマーカー) の発現は減少し、アポトーシス細胞の数は48時間のAN処理に反応して増加しました。まとめると、これらの結果は、ANがROSを活性化することによってJEG-3およびBeWoヒト絨毛癌細胞のアポトーシスを誘導する可能性があることを示唆しています。ウエスタンブロットアッセイにより、JEG-3およびBeWo細胞を4時間AN処理すると、リン酸化真核生物開始因子2アルファタンパク質 (p-eIF2 α)、C/EBP相同タンパク質 (CHOP)、およびカスパーゼ12の発現が促進されることが確認されました。ROSを介した小胞体ストレス (小胞体ストレス) 関連のアポトーシスに参与している。全体として、p53とBax (アポトーシス促進マーカー) のタンパク質発現は増加しましたが、Bcl-x1 (抗アポトーシスマーカー) の発現は減少し、アポトーシス細胞の数は48時間のAN処理に反応して増加しました。まとめると、これらの結果は、ANがROSを活性化することによってJEG-3およびBeWoヒト絨毛癌細胞のアポトーシスを誘導する可能性があることを示唆しています。

[PDF形式でダウンロード \(9072K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

ロノポールの感作性は、その分解によるホルムアルデヒド（よく知られている接触アレルゲン）の放出に起因するとされていますが、その分解生成物であるブロモニトロメタンと2-ブロモエタノールは陽性として分類され、これらの分解が示されています。製品は感作の可能性も示します。この研究で陽性と判定された化合物は、複数の毒性および疫学研究を通じて包括的に評価する必要があります。感作性の弱い化合物はDPRAで陰性と評価されたと考えられた。ホルムアルデヒド放出防腐剤ブロノポールの感作性は、その分解によるホルムアルデヒド（よく知られている接触アレルゲン）の放出に起因するとされていますが、その分解生成物であるブロモニトロメタンと2-ブロモエタノールは陽性として分類され、これらの分解が示されています。製品は感作の可能性も示します。この研究で陽性と判定された化合物は、複数の毒性および疫学研究を通じて包括的に評価する必要があります。その分解生成物であるブロモニトロメタンと2-ブロモエタノールは陽性として分類され、これらの分解生成物も感作性を示すことを示しています。この研究で陽性と判定された化合物は、複数の毒性および疫学研究を通じて包括的に評価する必要があります。その分解生成物であるブロモニトロメタンと2-ブロモエタノールは陽性として分類され、これらの分解生成物も感作性を示すことを示しています。この研究で陽性と判定された化合物は、複数の毒性および疫学研究を通じて包括的に評価する必要があります。

[PDF形式でダウンロード \(1281K\)](#)

[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)