

# 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](#)

## 最新号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

## レビュー

### 薬物誘発性肝毒性の予測におけるトランスアミナーゼ活性の特異性

Akio Kobayashi, Yusuke Suzuki, Shoichiro Sugai

2020年 45巻 9号 p. 515-537

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.515>[ジャーナル](#)   [フリー](#)   [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

血液（血清または血漿）中のトランスアミナーゼ（アミノトランスフェラーゼ）アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの活性は、組織損傷の可能性の敏感なマーカーとして、特に肝臓毒性のために広く使用されています。他方、トランスアミナーゼ活性の増加は、必ずしも肝毒性を示唆する所見を伴うとは限らない。トランスアミナーゼは、糖新生および解糖経路における重要な酵素のいくつかであり、糖新生および解糖の高い活性を有する多くの器官および組織に存在する。トランスアミナーゼの活性は、肝臓だけでなく他の臓器でも栄養的またはホルモンの要因による糖新生の変化によって変化し、この現象は血中のトランスアミナーゼ活性の変化につながります。薬物、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤やフィブラートなど、血糖値の低下や脂質代謝の活性化を通じて糖新生を直接的または二次的に修飾すると考えられているものは、血中のトランスアミナーゼ活性をわずかに増加させますが、この現象が薬物誘発性肝臓に関連しているという証拠はほとんどありません。傷害（DILI）。このタイプの標高は、薬理学関連の標高と呼ぶことができます。薬理学に関連したトランスアミナーゼ活性の上昇により、新しい治験薬の潜在的な肝毒性を正確に評価することが困難になる場合があります。トランスアミナーゼの特性を考慮すると、非臨床試験と臨床試験の両方でDILIを評価するには、肝障害に固有の新しいバイオマーカーを併用する必要があります。このレビューでは、

[PDF形式でダウンロード \(4099K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

## カドミウムの腸内取り込みにおける金属輸送体の関与

Hisayoshi Ohta, Kenichi Ohba

2020年45巻9号 p. 539-548

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.539>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

雌ラットの通常の条件下で、Fe、Zn、Cu、Caなどの必須元素のメディエーター（金属トランスポーター）に基づいて、腸内カドミウム（Cd）の取り込みのメカニズムを調査しました。これらの要素は、腸管からのCdの取り込みと相互作用します。小腸（十二指腸、空腸、回腸）の各部位でのCd濃度は、Cd曝露が増加するにつれて増加しました。しかし、Cd濃度は十二指腸で最も高かった。ZIP14、DMT1、およびATP7Aの遺伝子発現は、Cd濃度の増加とともに増加しました。さらに、Cd濃度が増加するにつれて、Cu濃度は減少した。対照的に、Fe濃度はCd濃度の増加とともに減少傾向を示した。ZIP14、DMT1、およびATP7Aの遺伝子発現レベルはCd濃度と正の相関がありました。免疫組織化学的染色により、Cd濃度の増加に応じて、杯細胞、吸収性上皮細胞、および十二指腸組織の固有層に隣接する領域に散在するZIP14およびDMT1の陽性部位が明らかになった。Cdは、メタロチオネイン（MT-Iおよび-II）を合成して結合し、腸組織、主に十二指腸に蓄積するように誘導されます。このような発見は、汚染元素であるCdが、Cu、Fe、Znなどの複数の金属輸送体によって腸管から取り込まれ、それによって腸のCd吸収に関与していることを示唆しています。Cdは、メタロチオネイン（MT-Iおよび-II）を合成して結合し、腸組織、主に十二指腸に蓄積するように誘導されます。このような発見は、汚染元素であるCdが、Cu、Fe、Znなどの複数の金属輸送体によって腸管から取り込まれ、それによって腸のCd吸収に関与していることを示唆しています。Cdは、メタロチオネイン（MT-Iおよび-II）を合成して結合し、腸組織、主に十二指腸に蓄積するように誘導されます。このような発見は、汚染元素であるCdが、Cu、Fe、Znなどの複数の金属輸送体によって腸管から取り込まれ、それによって腸のCd吸収に関与していることを示唆しています。

[PDF形式でダウンロード \(2894K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

## 塩化トリメチルスズによって誘発される徐脈のメカニズム：Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseの阻害活性と発現および心筋のアポトーシス

Zhenzhong Liu, Zhiqiang Tian, Jiaqi Lv, Wenhui Liu, Ying Ma, Miancai Hu ...

2020年45巻9号 p. 549-558

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.549>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

トリメチルスズクロリド（TMT）は、プラスチックの製造過程における安定剤の副産物であり、非常に強い毒性物質の一種であり、急性、累積、および慢性の毒性があります。TMTは、そのメカニズムが報告されていない職業中毒の患者に徐脈を引き起こす可能性があります。この研究では、C57BL/6マウスの徐脈を引き起こすTMTのメカニズムを調査しました。TMTをマウスに投与して、心拍数、血清コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH）レベル、および心筋

Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>を測定しました。-ATPaseの活性と発現。心筋アポトーシスに対するTMTの効果は、心筋におけるカスパーゼ-3、Bax、およびBcl-2の発現を変化させることによって観察されました。マウスの血清中の心拍数およびSDH活性は、対照群と比較してTMT投与量の増加とともに徐々に減少することが見出された。Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>の活性と発現-TMTに曝露されたマウスの心臓組織のATPaseが測定され、用量と時間の増加とともに徐々に減少しました。TMT曝露マウスの心臓組織におけるBcl-2、Bax、カスパーゼ-3、および切断型カスパーゼ-3の発現を測定し、Bax、カスパーゼ-3、および切断型カスパーゼ-3の発現が増加し、Bcl-2の発現が増加することを発見しました。2は、異なる用量でTMTに曝露されたマウスの心臓組織で減少しました。TMT曝露時間の延長に伴い、TMT曝露マウスの心臓組織ではBaxとカスパーゼ-3の発現が増加し、Bcl-2の発現が減少しました。我々の発見は、徐脈をもたらすTMTのメカニズムが、Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>の阻害された活性および減少した含有量に関連している可能性があることを示唆している。-ATPase、したがって、マウスの心室組織におけるBcl-2、Bax、カスパーゼ-3、および切断されたカスパーゼ-3の変化をさらにもたらしめます。

[PDF形式でダウンロード \(1966K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

## 鉛曝露は、ラット星状細胞のAkt / mTORシグナル伝達を遮断することで細胞のオートファジーを誘発します

Yingying Huang、Yingjun Liao、Huijun Zhang、Shuyun Li

2020年 45巻 9号 p. 559-567

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.559>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

鉛はその神経毒性のために人間の健康に対する主な脅威であり、星状細胞は生体内で鉛の一般的な沈着部位であることが知られています。ただし、星状細胞の鉛曝露に関連する詳細なメカニズムは不明でした。この問題を深く調査するために、Sprague-Dawley (SD) ラットとSDラットの海馬から分離された星状細胞を使用して、酢酸鉛で処理することにより鉛に曝露された動物と細胞のモデルを確立しました。ラット海馬におけるGFAP、LC3、およびp62の発現レベルは、鉛曝露後の免疫蛍光法およびウエスタンブロットによって検出されました。鉛に曝露された星状細胞に対するオートファジーの効果は、さらなるオートファジー阻害剤である3-メチルアデニン (3-MA) 誘導によって研究されました。透過型電子顕微鏡を使用して、酢酸鉛処理後の星状細胞のオートファゴソームを観察し、続いて関連するオートファジータンパク質マーカートを評価しました。加えて、いくつかの炎症性サイトカインと酸化ストレスマーカートも、鉛曝露と3-MA投与後に評価されました。ラット海馬のGFAPレベルとGFAP陽性染色細胞の増加によって証明されるように、鉛曝露が星状細胞の活性化を誘発することを発見しました。さらに、LC3IIおよびベクリン1タンパク質レベルの増加とラット海馬および星状細胞の両方でのp62発現の減少によって証明されるように、鉛曝露は星状細胞でオートファジーを誘発し、このオートファジーはラパマイシンの下流のAkt / 標的を遮断することによって活性化されることが確認されました (mTOR) 星状細胞の経路。さらに、酢酸鉛の治療は、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) とインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の放出、および星状細胞におけるマロンジアルデヒド (MDA) とミエロペルオキシダーゼ (MPO) の蓄積を増加させることが示されました。これは、さらに3-MAを誘導することで軽減できます。したがって、鉛曝露は、Akt / mTOR経路の遮断を介して星状細胞のオートファジーを誘発し、星状細胞における炎症性因子および酸化ストレス指標の放出を加速させる可能性がある結論付けます。

[PDF形式でダウンロード \(6705K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

## 分化したHL-60ヒトマクロファージ細胞の細胞内酸化レベルと食作用活性に対するインドールとインドキシルの影響

Shuhei Tsutsumi, Yuki Tokunaga, Shunsuke Shimizu, Hideki Kinoshita, Ma ...

2020年 45巻 9号 p. 569-579

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.569>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

トリプトファンに由来するインドールの誘導体であるインドキシルは、第II相硫酸抱合経路を経て、*in vivo*でインドキシル硫酸 (IS) を形成する可能性があります。。よく知られている尿毒症毒素であるISは、分化したHL-60ヒトマクロファージ細胞モデルにおいて細胞内酸化レベルを上昇させ、食作用活性を低下させる可能性があることを以前に報告しました。同じ細胞モデルを使用して、現在の研究は、インドールとインドキシル（それぞれインドキシルとISの代謝前駆体）がマクロファージ免疫機能障害を引き起こす可能性があるかどうかを調査することを目的としていました。得られた結果は、細胞内酸化レベルおよび細胞毒性が、ISと比較して、インドールおよびインドキシルでの治療時に著しく増加したことを示した。インドールおよびインドキシルとの細胞のインキュベーションもまた、食作用活性の減弱をもたらした。ヒト血清アルブミン (HSA) 結合アッセイにより、トリプトファンとISは、インドールとインドキシルではなく、HSAのサイトIIに選択的に結合できることが確認されました。まとめて、

[PDF形式でダウンロード \(2759K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

## レチノイン酸ではなく、三置換有機スズ化合物は、補体成分8γの強力なリガンドです。

Katsuya Yamamoto, Youhei Hiromori, Daisuke Matsumaru, Yoichiro Ishii, ...

2020年 45巻 9号 p. 581-587

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.581>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

補体成分8γ (C8γ) は補体タンパク質8 (C8) のサブユニットであり、それ自体が補体細胞溶解膜侵襲複合体のサブユニットです。ただし、C8γは、小さな疎水性リガンドに結合する共通の能力を持つ小さな分泌タンパク質のリポカリンファミリーに属するため、内因性および外因性化合物の一般的なクリアランスのキャリアタンパク質であることが示唆されています。ビタミンAの代謝物であるレチノイン酸がC8γの潜在的なリガンドとして示唆されていますが、他のどの物質がリガンドとしてC8γに結合できるかは不明です。ここでは、放射性リガンド結合アッセイを使用して、レチノイン酸受容体であるレチノイドX受容体のリガンドであるいくつかの有機スズ化合物の結合親和性を評

価しました。[<sup>14</sup>C]トリフェニルスズ (TPT)、三置換〔のに対し、増加タンパク質濃度と共に増加した精製された組換えC8γに結合していること、有機スズ<sup>3</sup>H] 全トランスレチノイン酸及び[<sup>3</sup>H] 9-シスレチノイン酸は変化しませんでした。スキッチャード分析により、[<sup>14</sup>C] TPT が56.2± 16.2nMの平衡解離定数 (K<sub>d</sub>) でC8γに結合することが明らかになりました。別の三置換有機スズである非放射性標識トリブチルスズ (TBT) は、[<sup>14</sup>C] TPTからC8γへの競合的な方法ですが、放射性標識されていない一置換または二置換有機スズ化合物はそうではありませんでした。まとめると、我々の現在の観察は、レチノイン酸または一置換または二置換有機スズ化合物ではなく、TBTおよびTPTがC8γの強力なリガンドであることを示し、C8γがこれらの有機スズ化合物の毒性に関与している可能性があることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1389K\)](#)   [HTML形式で全画面表示](#)

## 原著

### 急性塩化水銀中毒によって引き起こされる腎障害における小胞体ストレスの役割

Yuxin Zhong, Baoqiang Wang, Shan Hu, Tingting Wang, Yumiao Zhang, Jinl...

2020年 45巻 9号 p. 589-598

発行日: 2020年

公開日: 2020/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.589>

[ジャーナル](#)   [フリー](#)   [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

急性塩化水銀 (HgCl<sub>2</sub>) 中毒は腎障害を引き起こす可能性があります。根本的なメカニズムはほとんどわかっていません。小胞体 (ER) ストレスは、いくつかの重金属中毒に関与しています。それは急性のHgCl<sub>2</sub>で腎臓損傷を仲介するかどうか<sub>2</sub>中毒は不明のまま。本研究では、急性のHgCl<sub>2</sub>の異なる用量のマウスモデルにおいて、腎障害とそれに対応するERストレスを調べた<sub>2</sub>中毒。小胞体ストレスの役割をさらに確認するために、その化学シャペロン[4-フェニル酪酸 (4-PBA)] の効果をテストしました。結果は、急性のHgCl<sub>2</sub>中毒を明らかにした<sub>2</sub>中毒は、GRP78とCHOPの発現の増加によって示されるように、投与量と活性化された小胞体ストレスを伴うより重篤な腎障害を引き起こしました。小胞体ストレスの抑制は、腎臓の機能的および形態学的変化を回復させ、尿細管上皮細胞のアポトーシスを部分的に弱めた。要約すると、小胞体ストレスは、HgCl<sub>2</sub>中毒後の急性腎障害の一因となり、小胞体ストレスの抑制は、アポトーシスを減少させることによって腎障害を軽減する可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(7591K\)](#)   [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)