

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](#)

46 巻, 12 号

選択された号の論文の6件中1~6を表示しています

Letter

Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species

Makiko Kuwagata, Takuro Hasegawa, Hiromasa Takashima, Makiko Shimizu, ...

2021 年 46 巻 12 号 p. 553-560

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.553](https://doi.org/10.2131/jts.46.553)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

化学療法剤サリドマイドの催奇形性は種特異的であり、ヒト、非ヒト霊長類、ウサギに影響を及ぼす。これまでに調査されたげっ歯類におけるサリドマイドの一次酸化は、主に不活性化5'-ヒドロキシサリドマイドの生成につながった。今回、サリドマイド感受性動物である雄ウサギにサリドマイド (2.0 mg/kg) を経口投与し、血漿中の5-ヒドロキシサリドマイドと5'-ヒドロキシサリドマイドへの生体内変換を確認した。雄ウサギの経口投与4時間後および7時間後に液体クロマトグラフィータンデム質量分析計を用いて精液中および血漿中に同程度のサリドマイドが検出された。雄ウサギにおける5-ヒドロキシサリドマイドおよび5'-ヒドロキシサリドマイドの精液血漿中濃度も、サリドマイド (2.0 mg/kg) の経口投与後の血漿中濃度とほぼ同様の時間依存性で見られた。さらに、簡略化した生理学的薬物動態ウサギモデルで作成した値は、サリドマイドから非共役5-ヒドロキシサリドマイドおよび5'-ヒドロキシサリドマイドの肝内クリアランスの代謝比を0.01とした場合のin vivo血漿測定データと一致した。これらの結果から、サリドマイドの代謝活性化は、ヒト化肝臓マウスのチトクロームP450酵素と同様にウサギの肝臓酵素に依存している可能性が示唆された。対照的に、ネズミの肝臓はサリドマイドから5'-ヒドロキシサリドマイドへの生変換を主に媒介していた。今後、精液を介して化学療法剤サリドマイドを腔内曝露する実験動物を用いた発達毒性試験系を検討する必要がある。

[PDF形式でダウンロード \(856K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Corneal lesions related to an anesthetic mixture of medetomidine, midazolam, and butorphanol treatment in rats

Kyohei Kamio, Junya Morita, Yutaka Nakanishi, Minoru Sasaki, Masaki Wa ...

2021年 46巻 12号 p. 561-568

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.561](https://doi.org/10.2131/jts.46.561)

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

最近、メデトミジン、ミダゾラム、ブトルファノールの混合麻酔薬（MMB）が実験動物に使用されるようになった。我々は、4週齢と5週齢にMMB麻酔下で2回の手術を行った腎摘出ラットに角膜混濁を観察した。この角膜混濁の特徴を評価するために、83匹の腎摘出ラットの眼科検査を行い、角膜混濁の代表的な8匹を術後4週目に病理組織学的に評価した。眼科検査の結果、83匹中66匹に角膜混濁が認められ、病理組織学的に角膜間質の炎症を伴う、あるいは伴わない鉱化によって特徴づけられることがわかった。また、この角膜混濁の原因として考えられるものを検討するために、正常ラットにMMB麻酔薬を投与した場合に同様の角膜変化が誘発されるかどうかを検討した。4週齢と5週齢の正常SDラット（5匹/齢）に、腎摘出ラットと同様の方法でMMB麻酔薬を2回投与した。週1回全例で眼科検査を行い、初回投与から4週間後に剖検を行った。正常ラットでは、1回目の投与で同様の角膜混濁が認められ、2回目の投与で角膜混濁の程度と大きさの増大が認められた。以上、本研究により、MMB麻酔下で腎摘出術を受けたラットにおける角膜混濁の特徴と、MMB麻酔薬を投与した正常ラットにおける同様の角膜混濁の発生が明らかとなった。我々の知る限り、これはラットにおけるMMB麻酔薬投与に関連した角膜混濁の最初の報告である。

[PDF形式でダウンロード \(1525K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Association between *in vitro* nuclear receptor-activating profiles of chemical compounds and their *in vivo* hepatotoxicity in rats

Susumu Kodama, Nao Yoshii, Akihiro Ota, Jun-ichi Takeshita, Kouichi Yo ...

2021年 46巻 12号 p. 569-587

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.569](https://doi.org/10.2131/jts.46.569)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

肝臓は、生体の恒常性維持に重要な役割を果たすとともに、化学物質による毒性の主要な標的臓器でもあります。一方、核内受容体（NR）は、主要な肝機能を制御することが知られており、また肝毒性化合物の重要な標的としても知られています。本研究では、ラット由来の5種類の核内受容体

（PXR, PPAR α , LXRA, FXR, RXR α ）の哺乳類ワンハイブリッドアッセイ系を確立し、合計326種類の化合物のNA活性化プロファイルを評価した。そして、有害性評価支援システムの雄ラットの反復投与毒性データにおいて、NA活性化プロファイルと肝毒性エンドポイントとの関連性を評価した。in vitro細胞ベースアッセイでは、PXR, PPAR α , LXRA, FXR, RXR α に対してそれぞれ68、38、20、17、17化合物が陽性として同定された。関連性解析の結果、PXR陽性化合物は、肝細胞遠心性肥大などの肝肥大に関連するエンドポイントを高い頻度で示し、PXRの活性化が化学物質によるラットの肝肥大に関与していることが示唆された。また、PXR陽性化合物は、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長およびプロトロンビン時間の延長と統計的に有意な相関を示し、血液凝固因子の調節にPXRが関与している可能性が示唆されたことは興味深いことである。このことから、PXRが血液凝固因子の調節に関与している可能性が示唆された。本アプローチは、NAの新たな機能の発見や、化学物質による複雑な肝毒性のメカニズムの解明に役立つと考えられる。

PDF形式でダウンロード (843K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Effects of excessive sodium chloride loading in the spontaneously diabetic torii (SDT) fatty rats, a preclinical model of type 2 diabetes mellitus

Soon Hui Teoh, Katsuhiko Miyajima, Yuichi Shinozaki, Masami Shinohara, ...

2021年46巻12号 p. 589-599

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.589>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

2型糖尿病は、世界中で患者数が増加しており、国際的な健康問題の一つとなっています。一方、食塩の過剰摂取は、高血圧などの疾患の主要な原因とも考えられており、糖尿病患者の腎合併症を促進する可能性がある。本研究では、肥満2型糖尿病モデルであるSpontaneously Diabetic Torii-Lepla (SDT fatty) ラットの腎臓に対する塩化ナトリウム過剰補給の影響を検討した。5週齢の雌雄SDT fattyラットおよび正常なSprague-Dawley (SD) ラットに、飲料水中の0.3%塩化ナトリウム (NaCl) を13週間にわたって負荷した。実験期間中、血清および尿のパラメータを観察し、腎臓のサンプルを病理組織学および遺伝子学的分析で調べた。塩負荷雄SDT脂肪ラットでは、体重、血圧、尿量、クレアチニンクリアランス、血中尿素窒素 (BUN)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-113 (IL-113)、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)、トランスフォーミング成長因子-13 (TGF-13) の相対遺伝子発現に著しい変化が観察された。尿中のL型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) およびアルブミン濃度は、期間中、塩負荷雄SDT脂肪ラットで高く観察されたが、雌SDT脂肪ラットの尿中アルブミン濃度は変化していない。腎臓では、SDT脂肪雌でわずかなアルミニウム・エプスタイン変化、尿細管変性、ヒアルロン酸増産、炎症細胞浸潤が観察されたが、一部の变化のレベルは食塩負荷群で高かった。塩負荷した雄性SDT脂肪ラットの腎臓は、雌性グループおよび雄性無負荷グループと比較して、より高度な病変を示した。食塩負荷SDT脂肪ラットの病理組織学的変化は、食塩の過剰摂取が糖尿病病態の増悪因子として作用する可能性を示しているが、その病態は性差に影響される可能性があることが示唆された。

尿中L-FABP濃度は、腎臓のわずかな尿細管損傷を検出する有用なバイオマーカーとして機能する可能性がある。過度の食塩負荷はSDT脂肪ラットの腎障害を増悪させることが示された。

[PDF形式でダウンロード \(2081K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Elucidation of the species differences of epyrifenacil-induced hepatotoxicity between mice and humans by mass spectrometry imaging analysis in chimeric mice with humanized liver

Kohei Matsunaga, Jun Abe, Keiko Ogata, Satoki Fukunaga, Sachiko Kitamo ...

2021年46巻12号 p. 601-609

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.601](https://doi.org/10.2131/jts.46.601)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (PPO) 阻害型除草剤の一つであるEpyrifenacilは、ネズミに肝毒性がある。これまでのin vitro試験において、肝毒性の原因代謝物であるS-3100-CAの動態 (活性肝吸収) および動態 (PPO阻害活性) の両方で種差が検出されており、ヒトはラットやマウスに比べてepyrifenacilによる肝毒性に対して感受性が低いと考えられている。本研究では、マウスとヒトのepyrifenacil誘発性肝毒性の種差を同時に解明するために、ヒト肝細胞の置換指数が低いヒト化肝臓を持つキメラマウスにepyrifenacilを投与しました。キメラ肝の質量分析イメージング (MSI) 解析により、S-3100-CAの肝内分布とその後のPPO阻害の指標であるプロトポルフィリンIX (PPIX) 蓄積量をヒトと宿主マウス肝細胞で比較検討したところ、S-3100-CAがヒト肝細胞で最も多く、PPIXが最も多く蓄積された。その結果、S-3100-CAとPPIXは宿主マウス肝細胞を含む肝切片の領域で有意に共局在しており、S-3100-CAの動態とダイナミクスの両方に種差があることから、epyrifenacilはマウス肝よりもヒト肝に有意に影響を与えないことが示唆された。さらに、ラット、マウスおよびヒトの凍結保存初代肝細胞を用いた阻害剤による肝吸収試験により、S-3100-CAが有機アニオン輸送ポリペプチド {OATP} の基質であることが明らかとなった。これらのデータは、特にマウスにおいて、より強力なS-31 OD-CAによるPPO阻害によって、S-3100-CAの肝細胞への取り込みとその後のPPIX蓄積へのOATPの寄与を裏づけるものであった。肝臓をヒト化したキメラマウスのMSI解析は、薬物動態の種差とそれに続く毒性バイオマーカーの変化を解明するために有用な手法である。

[PDF形式でダウンロード \(1707K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Detection of double-stranded DNA breaks and apoptosis induced by bleomycin in mouse intestine

Togo Ikuta, Aki Koike, Manabu Koike

2021年46巻12号 p. 611-618

発行日: 2021年

公開日: 2021/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.611>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

消化管は無数の変異原にさらされており、DNA損傷応答（DDR）は腸のホメオスタシスを維持するために不可欠である。大腸がんなどの遺伝性疾患による疾患発症のメカニズムを理解するためには、DDRを研究するためのin vivoモデルが必要である。DNAの二本鎖切断（DSB）は最も毒性の高いDNA損傷であり、X線や抗がん剤を含む化学物質によって誘発されることがある。DNAの二本鎖切断が修復されないと、細胞はアポトーシスにより死滅し、組織から取り除かれる。我々は、抗がん剤として臨床的に用いられている天然糖ペプチド、ブレオマイシンを腹腔内投与したC57BLマウスの腸内で、H2AXのリン酸化（ γ H2AX）とカスパーゼ3依存性のアポトーシス誘導として観察されるDDRが重要な制御下にあることを示している。その結果、マウス回腸、盲腸、大腸の各組織において、処理後276時間で γ H2AXの発現が有意に増加することをウェスタンブロッティングおよび免疫染色により確認した。6-24時間後にTerminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUN EL) assayとactive caspase-3の免疫蛍光法によりアポトーシス細胞を観察した。その結果、クリプトの下部に γ H2AXの発現とアポトーシス細胞が分布していることが確認された。ここで述べた実験プロトコルは、in vivo腸管毒性アッセイとして一般的に使用できる簡便な手順である。本実験手法は、腸のホメオスタシスを理解する上で不可欠なDDRに対する様々な生理活性化合物の影響を調べる上で有用な方法を提供するものである。

[PDF形式でダウンロード \(3593K\)](#)[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)