

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](#)

46 巻, 3 号

選択された号の論文の5件中1~5を表示しています

レビュー

初期段階の医薬品開発における微生物学的システム：現在のアプリケーションと将来の影響に関する展望

Anna K. Kopec, Ryuji Yokokawa, Nasir Khan, Ikuo Horii, James E. Finley ...

2021 年 46 巻 3 号 p. 99-114

発行日: 2021年

公開日: 2021/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.99>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

微小生理学的システム（MPS）は、生体組織および臓器系の試験品に対して、より標準化された予測的な生理学的に関連する応答を提供するために進歩を遂げています。医薬品に対する人間の反応をより正確に予測し、臨床翻訳を改善するMPSの可能性を取り巻く興奮は、製薬業界や規制当局による比較的遅い採用によって影が薄くなっています。MPSモデルの長所と制限を理解し、現在のギャップを埋めるには、多組織コンソーシアムと規制当局の間のコラボレーションが必要です。ここでは、肝臓、腸、血管系、腎臓、肺に焦点を当てたMPS研究の進歩のいくつかをレビューし、これらのシステムの使用状況を強調する例を示します。MPSが医薬品開発の足がかりを得るために、それらは既存のアプローチよりも付加価値があったに違いありません。理想的には、MPSのアプリケーションは増強します。インビボでの研究および化合物をスクリーニングするために探索毒性試験にあまり依存して階層化スクリーニングを介して動物の使用を減少させます。MPSは複数の細胞タイプ（初代細胞または幹細胞由来細胞など）および臓器系をサポートするため、試験品に対する生理学的反応を理解するために、MPSが単純な2D *in vitro* モデルよりも適切な場合を特定する必要があります。識別されると、MPSモデルはその特定の使用状況に対する認定を必要とし、将来の検証を可能にするために再現可能でなければなりません。最終的に、複雑さと再現性のバランスを取るという課題は、MPS分野の進歩の可能性を示し、非臨床研究における動物の使用を削減、改良、および置き換える（3R）という目標を実現するために重要です。

[PDF形式でダウンロード \(3719K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

新規グルコキナーゼ活性化因子TMG-123は、長期にわたる低血糖を引き起こし、ラットの精子形成を不可逆的に損なう

Taiki Kobayashi, Takasumi Shimomoto, Azusa Tamura, Junichi Namekawa, T ...

2021年46巻3号 p. 115-123

発行日: 2021年

公開日: 2021/03/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.115](https://doi.org/10.2131/jts.46.115)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

ブドウ糖の重要性は、精巣のエネルギー源としてよく知られています。精巣に対する長期にわたる低血糖の影響を評価するために、新規のグルコキナーゼ活性化因子であるTMG-123を5、20、および100 mg / kgで13週間ラットに投与しました。その結果、血漿グルコースレベルは、5~100mg / kgの用量範囲にわたって用量を増加させると数時間減少した。臨床観察、体重と摂餌量の測定、剖検、および臓器重量の測定において、試験品に起因する毒物学的所見は観察されなかった。組織病理学では、精巣に精細管の散在性変性が見られ、投与期間の終わりに、同じ動物の両方の精巣上体の内腔に精細管の変性に関連する生殖細胞の剥離が観察された。同様の組織病理学的所見が回復期間の終わりに認められた。さらに、出産する研究は、男性で13週間、女性で5週間、同じ用量で実施されました。精子分析は、精子濃度と運動性指数の減少と精子奇形の発生率の増加を示しました。しかし、交尾率や出生率に異常はありませんでした。これらの結果は、ラットの長期にわたる低血糖は精子形成に有害であり、精巣の損傷は回復しないことを示唆している。交尾率や出生率に異常はありませんでした。これらの結果は、ラットの長期にわたる低血糖は精子形成に有害であり、精巣の損傷は回復しないことを示唆している。交尾率や出生率に異常はありませんでした。これらの結果は、ラットの長期にわたる低血糖は精子形成に有害であり、精巣の損傷は回復しないことを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2662K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

文字

カドミウムに曝露されたマウスの腎臓における転写因子のDNA結合活性の変化

Jin-Yong Lee, Chikage Mori, Maki Tokumoto, Masahiko Satoh

2021年46巻3号 p. 125-129

発行日: 2021年

公開日: 2021/03/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.125](https://doi.org/10.2131/jts.46.125)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

カドミウム (Cd) は有毒な重金属であり、遺伝子発現の破壊に関連する腎障害を引き起こす長期暴露です。Cdに3か月間曝露されたマウスの腎臓で活性が変化した転写因子は、タンパク質 / DNA結合アッセイを使用して評価されました。雌のC57BL / 6Jマウスは、飼料中の300 ppmCdに3か月間暴露されました。腎臓の核抽出物をタンパク質 / DNA結合アッセイに使用しました。Cdの濃度はマウス腎臓で約100ppmであり、腎臓毒性を誘発しなかったレベルでした。評価された345の転写因子のうち、5つの転写因子は2倍以上の活性の増加を示し、14の転写因子はCd曝露後に活性の半分の変化を示しました。

[PDF形式でダウンロード \(1135K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ヒトESおよびiPS細胞は、分化した細胞よりも薬剤耐性が低く、ナイーブ状態の誘導により薬剤耐性がさらに低下します

Yulia Panina, Junko Yamane, Kenta Kobayashi, Hideko Sone, Wataru Fujib ...

2021年46巻3号 p. 131-142

発行日: 2021年

公開日: 2021/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.131>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

[抄録を非表示にする](#)

多能性幹細胞 (PSC) は、他の細胞型とは異なる独自の特徴を持っています。ヒト胚性幹 (ES) 細胞は、実験動物を使用せずにヒト毒性を評価するための強力なツールとして最近注目を集めており、この目的のために胚性幹細胞試験 (EST) が導入されました。しかし、ヒトPSCは、薬剤耐性の観点から徹底的に調査されておらず、他の細胞型やナイーブ状態などの細胞状態と比較されていません。研究知識のこのギャップを埋めることを目的として、薬物曝露に対する耐性について、いくつかのヒトPSC系統を評価および比較しました。まず、理研-2Aヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞が、KhES-3ヒトES細胞とほぼ同じ感受性を選択した薬剤に対して持っていることを報告します。第二に、ES細胞とiPS細胞はどちらも、他の非多能性細胞タイプよりも薬物曝露に対する耐性が数倍低かった。最後に、ナイーブ状態の誘導手順にかけられたiPS細胞が薬物感受性の急激な増加を示したことを示しました。これらのナイーブ様細胞を非ナイーブPSC培地で継代すると、薬物曝露に対する感受性が低下しました。したがって、PSCのさまざまなタイプまたは状態間での薬物曝露に対する感受性の違いを明らかにし、重要なことに、ナイーブ状態の誘導がこの感受性を高める可能性があることを示しました。

[PDF形式でダウンロード \(1351K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

MiT / TFEファミリーのメンバーは、L-ロイシン-L-ロイシンメチルエステルによる細胞死を抑制します

Ayaka Yabuki, Masatsugu Miyara, Kanae Umeda-Miyara, Saya Takao, Seigo ...

2021年46巻3号 p. 143-156

発行日: 2021年

公開日: 2021/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.143>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

リソソームは、細胞の恒常性に不可欠な分解性細胞小器官です。ただし、一般的なリソソーム指向性薬剤の1つであるL-ロイシル-L-ロイシンメチルエステル (LLOMe) を含むさまざまな内部および外部刺激は、リソソーム膜を透過し、リソソーム内容物の漏出のためにリソソーム依存性細胞死を引き起こします。サイトゾル。転写因子EB

(TFEB)、転写因子E3 (TFE3)、および小眼球症関連転写因子 (MITF) を含む小眼球症/転写因子E (MiT / TFE) ファミリーのメンバーは、リソソーム生合成のマスターレギュレーターであり、リソソームストレス応答に関与している。ただし、リソソーム膜損傷に関連する細胞死に対するそれらの保護効果はまだよくわかっていません。この研究では、LLOMeによって誘発されたリソソーム損傷がTFEB / TFE3 / MITFの核移行を引き起こし、HeLa細胞のリソソーム加水分解酵素とリソソーム膜タンパク質をコードする標的遺伝子のmRNAレベルを増加させることを確認しました。さらに、TFEB / TFE3 / MITFノックダウンがLLOMe誘発細胞死を悪化させることを明らかにしました。ただし、TFEBの過剰発現は、LLOMeによる細胞死の増加を促進したにもかかわらず、LLOMeによる細胞死をわずかに弱めただけでした。CTSD mRNAレベル。これは、MiT / TFEファミリーメンバーの内因性レベルが、リソソーム膜損傷に応答してリソソーム生合成を促進するのに十分である可能性があることを意味します。我々の結果は、MiT / TFEファミリーメンバーがリソソーム膜損傷に関連する細胞死を抑制することを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2265K\)](#)

[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)