

The Journal of Toxicological Sciences

毒物学ジャーナル

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4件中1~4を表示しています

レビュー

ミトコンドリア：鉛曝露の敏感な標的

Qing Han、Wei Zhang、JingChong Guo、Qian Zhu、Hui Chen、YongLi Xia、Ga ...

2021年46巻8号 p. 345-358

発行日: 2021年

公開日: 2021/08/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.345>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

鉛曝露は世界的な環境汚染の問題であり、ますます多くの人々が懸念を抱いています。食物および呼吸器経路を介した環境Pbおよびその化合物への曝露は、消化器系、呼吸器系、心臓血管系および神経系などに毒性損傷を引き起こします。。子供と妊婦は特に鉛に対して脆弱です。Pb曝露は、子供の学習能力、知性、知覚能力を著しく破壊します。ミトコンドリアは真核生物のさまざまなライフプロセスに関与しており、さまざまな怪我に対して最も敏感なオルガネラの1つです。Pbによって誘発されるミトコンドリアの損傷は、さまざまな生理学的プロセスに広く影響を及ぼし、大きな害を引き起こす可能性があることは間違いありません。このレビューでは、さまざまな病理学的プロセスにつながるミトコンドリアに対する鉛の毒性効果を要約しました。Pbはミトコンドリア機能障害を誘発し、酸化ストレスのレベルを上昇させます。さらに、Pbはミトコンドリア透過性遷移孔 (MPTP) の開口部を介して細胞アポトーシスを引き起こします。また、Pbはミトコンドリアを介した炎症反応の発生を刺激する可能性があります。さらに、Pbは、ミトコンドリア経路を介してオートファジーの発芽を引き起こし、ミトコンドリア機能障害を誘発して、細胞内カルシウムホメオスタシスを妨害します。一言で言えば、私たちはミトコンドリアに対する鉛曝露の影響について議論し、鉛曝露のさらなる研究とより良い治療オプションのためのいくつかの参考文献を提供することを望んでいます。

[PDF形式でダウンロード \(3658K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ヒトiPS細胞由来の心筋細胞を使用したグアノシヌクレオチド類似体であるBMS-986094の慢性心毒性評価

Shota Yanagida, Ayano Satsuka, Sayo Hayashi, Atsushi Ono, Yasunari Kan ...

2021年46巻8号 p. 359-369

発行日: 2021年

公開日: 2021/08/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.359>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

心臓血管系における薬物誘発性の副作用を予測することは、新薬/候補の中止または市販薬の中止につながる可能性があるため、非常に重要です。心収縮の慢性評価は安全性薬理学において重要な問題ですが、*invitro*で評価システムは十分に開発されていません。以前、ヒトiPS細胞由来の心筋細胞 (hiPSC-CM) を使用して急性心毒性を検出するためのイメージングベースの収縮性アッセイシステムを開発しました。システムを慢性毒性評価に拡張するために、予期しない収縮毒性のために第2相臨床試験から撤回されたグアノシヌクレオチド類似体である抗C型肝炎ウイルス (HCV) 薬候補BMS-986094の効果を調べました。さらに、抗HCV薬として承認されているHCVの別のヌクレオチド類似体阻害剤であるソフォスブビルを調べました。モーションイメージング分析により、最低4日間の治療で、hiPSC-CMにおける心毒性BMS-986094と毒性の低いソフォスブビルの心毒性の違いが明らかになりました。加えて、我々は、BMS-986094によって誘発された収縮障害がカルシウム一過性の減少によって媒介されることを発見した。これらのデータは、慢性治療が抗HCV薬の心毒性の予測力を改善することを示唆しています。したがって、hiPSC-CMは、非臨床環境での薬物誘発性慢性心毒性を評価するための有用なツールとなります。

PDF形式でダウンロード (5558K)

HTML形式で全画面表示

原著

ラットおよびヒトの肝臓調製物におけるチトクロームP450酵素によって媒介される食事由来クマリンの代謝活性化および非活性化

Norie Murayama, Hiroshi Yamazaki

2021年46巻8号 p. 371-378

発行日: 2021年

公開日: 2021/08/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.371>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

食餌由来のクマリンは、そのような毒性がラットで特に明白であるため、ヒトにおけるその潜在的な肝毒性のために臨床的に興味深い。この研究では、クマリンの活性クマリン3,4-エポキシド (*o*-ヒドロキシフェニル酢酸の形成速度で判断) および排泄可能な7-ヒドロキシクマリンへの酸化代謝を、ラットおよびヒトの肝臓画分で調べました。ラット肝臓ミクロソームでは、10 μ Mでのクマリンからの*o*-ヒドロキシフェニル酢酸 (~ 6 pmol / min / mgミクロソームタンパク質) の形成速度は、肝臓の細胞質ゾル画分の存在に依存していました。ラット肝細胞は、*o*-ヒドロキシフェニル酢酸と7-ヒドロキシクマリンの同様の形成速度を媒介しました (~ 0.1 nmol / hr / 10⁶細胞) 0.20 \sim 20 μ Mクマリンで。ヒト肝細胞は、ラット肝細胞とほぼ同様の速度でクマリンの*o*-ヒドロキシフェニル酢酸への生体内変化を媒

介しました。対照的に、ヒト肝細胞による7-ヒドロキシクマリンの形成速度は、約1~ナノモル/時間/10で10倍高いた⁶細胞。ヒト肝臓サイトゾル画分の存在下では、*o*-ヒドロキシフェニル酢酸の酸化形成速度は、シトクロムP450 (P450) 1A2に富むヒト肝臓ミクロソームで比較的高かった。フラフィリン/ α -ナフトフラボンおよび8-メトキシソラレン、それぞれP450 1A2および2A6阻害剤の阻害効果は、*o*の割合で見られました。プールされたヒト肝ミクロソームにおける-ヒドロキシフェニル酢酸および7-ヒドロキシル化の形成。P450 1A2および2A6に対して選択的に不活性化されたヒト肝ミクロソームは、それぞれ低率の*o*-ヒドロキシフェニル酢酸および7-ヒドロキシル化形成（対照の約20~30%）を示しました。テストされたP450アイソフォームの中で、組換えヒトP4501A2は主に*o*-ヒドロキシフェニル酢酸形成を媒介しました。これらの結果は、クマリンの代謝活性化および非活性化が、主にそれぞれP4501A2および2A6酵素によって媒介されることを示唆しました。*o*-ヒドロキシフェニル酢酸を形成する3,4-エポキシ化を介したクマリンの代謝酸化は、肝毒性が特にラットで明らかである食事由来のクマリンの個々のヒトのリスク評価に情報を与える可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(1506K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

アルギン酸塩でコーティングされた活性炭は、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-の糞便排泄増強Pコーティングされていないものよりも少ない副作用で、マウスで-dioxinを

Pinyapach Dungkokuad, Shunsuke Tomita, Youhei Hiromori, Keishi Ishid ...

2021年 46巻 8号 p. 379-389

発行日: 2021年

公開日: 2021/08/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.379>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

活性炭 (AC) は、ダイオキシンに対する解毒剤の候補となる可能性があります。しかし、ACは長期間摂取すると便秘や脂溶性必須栄養素の欠乏、低コレステロール血症などの副作用を引き起こすため、日常的にサプリメントとして摂取することは困難です。ヘルスカーボン (HC) と呼ばれるアルギン酸塩でコーティングされたACは、ACの副作用を軽減するために開発されましたが、副作用を含むその薬理学的効果は不明なままです。ここでは、HCは2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-の糞便排泄を促進することを示した*p*-dioxin (TCDD) と雄マウスでは、このような低コレステロール血症など、変更されていないACのいくつかの副作用を減少させました。さまざまな濃度のHCまたは未修飾ACと混合した基礎食を、[³H]の単回腹腔内投与後16日間マウスに与えました。H] TCDD。HCと未修飾ACの両方が3%以上であると、対照の基礎食と比較して[³H] TCDDの糞便中排泄が有意に増加しました。これと一致して、主要なTCDD貯蔵器官である肝臓の[³H] TCDD放射能は、3%および10%の濃度でHCによって著しく減少しました。潜在的な副作用の検査では、10%以上の未修飾ACは有意な体重減少を引き起こし、20%は有意な低コレステロール血症を引き起こしました。対照的に、HCは20%の濃度でのみ体重増加の減少を引き起こし、食事のHC濃度で低コレステロール血症の証拠はありませんでした。HCは、TCDDの糞便中排泄を促進するACの能力を保持するだけでなく、ACの副作用のいくつかを軽減します。

[PDF形式でダウンロード \(1543K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Google translation / A&E trial