

# 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](#)

## 47 巻, 10 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

### Original Article

#### Screening and identification of differential metabolites in serum and urine of bamaxiang pigs bitten by *trimeresurus stejnegeri* based on UPLC-Q-TOF/MS metabolomics technology

ZheZhe Guan, YaLan Li, ShaoCong Hu, CaiFeng Mo, DongLing He, Zhi Huang ...

2022 年 47 巻 10 号 p. 389-407

発行日: 2022年

公開日: 2022/09/14

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.389>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

*Trimeresurus stejnegeri*は中国の毒ヘビトップ10の一つであり、その咬傷は急性かつ重篤な疾患を引き起こす。*Trimeresurus stejnegeri*に咬まれたことによる生体の代謝変化を明らかにすることは、蛇咬傷の診断と治療に有益である。そこで、*Trimeresurus stejnegeri*咬傷の動物ブタモデルを確立し、その後、血清および尿の代謝物をスクリーニングし、超高速液体クロマトグラフィー-四重極飛行時間-質量分析 (UPLC-Q-TOF-MS) 法により、ESI+およびESI-モードで同定を行った。血清中の微量代謝物は、オレイン酸、リトコール酸、デオキシコール酸、ヒポキサンチンなど、9種類です。尿中では、ドーパミン、チオシステイン、アルギニン、インドールアセトアルデヒドなど、11種類の代謝物が検出されました。血清の濃縮パスウェイ解析では、トリプトファン尿症、嚢胞性線維症による肝疾患、ハートナップ病、高気圧酸素曝露、胆汁性肝硬変の5代謝パスウェイで、これらのパスウェイの中核代謝物であるデオキシコール酸、リトコール酸、トリプトファン、ヒポキサンチンが大きく変化していることが示されました。尿中濃縮パスウェイ解析では、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素、白斑、青色おむつ症候群、高アルギニン血症の4つの代謝パスウェイで、ドーパミン、5-ヒドロキシインドール酢酸、アルギニンを含むこれらのパスウェイのコア代謝産物が有意に変化していることが示された。以上のことから、本研究では、*Trimeresurus stejnegeri*咬傷の動物モデルを確立し、*Trimeresurus stejnegeri*咬傷の代謝マーカーと代謝経路を同定することに成功しました。これらの代謝産物や代謝経路は、*Trimeresurus stejnegeri*咬傷の治療に応用できる可能性があり、治療の基礎となることが期待されます。

[PDF形式でダウンロード \(7091K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

**Determination of human  $F_aF_g$  of polyphenols using allometric scaling**

Takuya Kikuchi, Shunta Shigemura, Yuichi Ito, Kazutoshi Saito

2022年 47巻 10号 p. 409-420

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.409>

ジャーナル フリー HTML

ある種のポリフェノールは低い透過性を示すため、その腸管吸収性を正確に予測することは、ヒトの体内曝露を理解する上で重要である。腸管吸収率は、投与された化合物のうち門脈に到達する割合 ( $F_aF_g$ ) であり、バイオアベイラビリティ ( $F$ ) を肝吸収率 ( $F_h$ ) で割ることにより算出され、 $F$ は静脈内投与 (i.v.) および経口投与 (p.o.) による薬物動態データから求められる。しかし、ポリフェノールのヒトでの  $F_aF_g$  は、ヒトでの i.v. データが極めて少ないため、ほとんど報告されていない。そこで、本研究では、ラットのクリアランスをアロメトリックスケーリングにより外挿し、ヒトにおけるポリフェノールの  $F_aF_g$  を推定する方法 (allometric scaling-based  $F_aF_g$  calculation method, AS- $F_aF_g$ CM) を開発した。まず、ヒトの i.v. データが報告されているケルセチンについて、AS- $F_aF_g$ CM によって得られた  $F_aF_g$  を、ヒトの i.v. および p.o. データを用いた従来のアプローチと比較した。その結果、両者の  $F_aF_g$  値の差は2倍未満であることが確認された。次に、構造的に多様なポリフェノール (ゲニステイン、バイカレイン、レスベラトロール、エピカテキン) の  $F_aF_g$  を AS- $F_aF_g$ CM で求め、いずれも吸収性が低いことを明らかにした。さらに、アグリコンや代謝物を含む全濃度の薬物動態データを活用するために、それらの排泄に着目して AS- $F_aF_g$ CM を修正した。修正 AS- $F_aF_g$ CM を用いて得られた Naringenin の  $F_aF_g$  値は、Naringenin の構造異性体である baicalein とほぼ等しく、また、Naringenin の  $F_aF_g$  値は、Baicalein の  $F_aF_g$  値とほぼ等しかった。本研究により、ポリフェノールの腸管吸収について、包括的な推定法による定量的な情報が得られた。

[PDF形式でダウンロード \(1190K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Letter

**Investigation of radical scavenging effects of acetaminophen, *p*-aminophenol and their *O*-sulfated conjugates**

Chihiro Morita, Yuki Tokunaga, Yuto Ueda, Masateru Ono, Hideki Kinoshi ...

2022年 47巻 10号 p. 421-428

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.421>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

アセトアミノフェン (APAP) およびp-アミノフェノール (p-AP) は、細胞質硫酸転移酵素によって硫酸抱合 (硫酸化) を受ける類似の単純フェノール化合物である。硫酸化は、一般に、内因性化合物だけでなく、異種化合物の不活性化および廃棄につながると考えられている。本研究では、APAPおよびp-APのO-硫酸化体、すなわちAPAPSおよびp-APSの抗酸化作用について、非硫酸化体との比較により検討することを目的とした。1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical scavenging assayを用いると、APAPSの抗酸化能はAPAPの約126分の1であることが示された。一方、p-APSは硫酸化されていないp-APと同程度の活性を示した。また、活性化顆粒球好中球モデルを用いて、これらの化学物質の細胞内O<sub>2</sub>-ラジカル生成抑制作用について同様の傾向を示した。これらの結果から、付加的な「活性部位」の存在によって、硫酸化は必ずしもフェノール化合物の抗酸化活性を低下させないことが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1215K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Letter

### Responses to antibiotics in human iPSC-derived neurons based on the clinical antibiotic-associated encephalopathy classification

Yuto Ishibashi, Shingo Kimura, Ikuro Suzuki

2022年 47巻 10号 p. 429-437

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/01

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.429>](https://doi.org/10.2131/jts.47.429)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

抗生物質関連脳症 (AAE) は、抗生物質の投与によって引き起こされる中枢神経疾患で、臨床症状から3つのタイプに分類されます。1型は痙攣やミオクロームスを、2型は精神症状を、3型は小脳失調を特徴とする。本研究では、臨床症状で分類される3つのタイプのAAEに基づき、抗生物質に対する*in vitro*ヒトiPSC由来神経細胞の電気的活性が分類できるかどうかを検討した。ヒトiPS細胞から分化させたグルタミン酸作動性ニューロン、GABA作動性ニューロン、アストロサイトをマイクロ電極アレイ (MEA) 上に播種した。13種類の抗菌剤の累積投与により、AAEタイプによって異なる神経活動の変化が検出された。次に、主成分分析 (PCA) により抗菌剤を分類し、各抗菌剤のAAEタイプを確認しました。その結果、Type1~3のAAE剤が別々に分布していることがわかった。電気生理学的な反応特性による抗菌薬の分類は、臨床現場でのAAE分類と一致した。以上のことから、MEAで測定したヒトiPS細胞由来神経ネットワークの電気生理学的反応と多変量解析法の組み合わせにより、抗生物質の発達リスクを効果的に検出・分類することができると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(4720K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

DeepL translation / AEIC trial