

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](#)

最新号

選択された号の論文の6件中1~6を表示しています

Original Article

An investigation and assessment of the muscle damage and inflammation at injection site of aluminum-adsorbed vaccines in guinea pigs

Eita Sasaki, Keiko Furuhashi, Takuo Mizukami, Isao Hamaguchi

2022年 47巻 11号 p. 439-451

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.439>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

アルミニウム塩アジュバント (Al_s) は、ワクチンのアジュバントとして最も広く使用されており、筋肉内接種に有効であることが知られている。しかし、まれにAlを含むワクチンの中には、注射部位に慢性的な痛みを感じるなどの重篤な有害事象が発生するものがありました。Alは接種部位に軽度の組織損傷を与えるため、抗原を接種部位に局所的に保持させ、自然免疫を増強させることができます。これは、ワクチン接種の効果を引き出すために必要なことである。しかし、慢性的な筋肉損傷は、自己免疫疾患や運動障害などの重篤な有害事象を引き起こす可能性が懸念されています。本研究では、モルモットを用いて、いくつかのAl含有ワクチンによる筋損傷を検討した。Alを含む分割型インフルエンザウイルスワクチン、ホルマリン不活化ジフテリア・百日咳・破傷風ワクチン、ソーグポリオワクチンでは、軽度および中等度の炎症が観察された。一方、ヒトパピローマウイルスワクチンを接種した動物では、大規模な炎症と筋損傷が観察された。しかし、その損傷の深刻さは、そのAl含有量と関連しなかった。Masson's trichrome染色および免疫染色により、接種部位の筋損傷は接種後1カ月で回復したが、炎症性結節は残存した。浸潤細胞のフローサイトメトリー解析により、ワクチン接種後にCD45+リンパ球および潜在性顆粒球の数が増加することが明らかとなった。また、浸潤細胞数は筋損傷の程度と関連していると考えられた。以上の結果より、Al含有ワクチンによる筋損傷は修復可能であり、一過性の筋損傷の重症度は、Al含有量よりも抗原の種類やAl塩の種類によって決定されることが考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(6957K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Updated *in silico* prediction methods for fractions absorbed and absorption rate constants of 372 disparate chemicals for use in physiologically based pharmacokinetic models for estimating internal concentrations in rats

Koichiro Adachi, Makiko Shimizu, Hiroshi Yamazaki

2022年 47巻 11号 p. 453-456

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.453>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

生理学的薬物動態 (PBPK) モデリングは、化学物質の内部被ばくを推定する可能性を持っている。PBPK モデルへの入力パラメータである吸収速度定数 (k_a) を予測するアルゴリズムは、これまでに 323 種類の化学物質についてラットで報告されている。本研究では、これまでに解析した 323 種類の主成分化合物、10 種類の副成分化合物、39 種類の追加物質を基に、現在更新中の吸収割合×腸内利用率を推定するシステム、および k_a 値を生成する修正推定システムを報告する。PBPKモデルの入力パラメータ (吸収割合×腸内利用率および k_a) の*in silico*推定は、*in silico*で計算された16~18の化学的性質に基づく機械学習アルゴリズムを用いて、372の化学物質の最新パネルに適応された。次に、簡便なヒトPBPKモデルを用いて、2つの入力パラメータセット、すなわち、従来の*in vivo*データから得られた値と、今回更新した機械学習システムを用いて*in silico*で計算された値に基づき、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) を仮想的に算出した。AUCのデータセットはよく相関しており、現在の相関係数は0.61から0.82に増加した ($p < 0.01, n = 372$)。したがって、上記の計算方法は、化学物質の安全性評価に貢献しうる新たな代替的アプローチであると言える。

[PDF形式でダウンロード \(1120K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Toxicological effects of two metabolites derived from *o*-toluidine and *o*-anisidine after 28-day oral administration to rats

Takeshi Toyoda, Takuma Kobayashi, Noriyuki Miyoshi, Kohei Matsushita, ...

2022年 47巻 11号 p. 457-466

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.457>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

o-toluidine および o-anisidine はともに膀胱発がん性を有する芳香族アミンとして知られているが、発がんに関与する具体的な代謝物については未だ不明である。ここでは、o-トルイジンおよびo-アニシジンの頭-尾二量体、2-メチル-N4- (2-メチルフェニル) ベンゼン-1, 4-ジアミン (MMBD) および2-メトキシ-N4- (2-メトキシフェニル) ベンゼン-1, 4-ジアミン (MxMxBD) それぞれの毒性作用をラットを用いて検討した。6週齢の雄F344ラットに MMBD, MxMxBD, o-トルイジンおよびo-アニシジンを100 mg/kg/dayの用量で28日間経口投与した。比較のため、o-トルイジン400 mg/kgおよびo-アニシジン600 mg/kg/日投与ラットを高用量投与群とした。病理組織検査、DNA損傷バイオマーカーである γ -H2AX、アルデヒド脱水素酵素1A1 (ALDH1A1) を含む膀胱幹細胞マーカーの免疫組織化学検査を実施した。MMBDとMxMxBDは単体とは異なる毒性を示し、液胞変性などの肝障害を誘発したが、メトヘモグロビン血症による脾臓病変は認められなかった。高用量のo-トルイジンおよびo-アニシジン群では尿路上皮過形成などの膀胱病変が認められたが、低用量群およびその二量体では明らかな変化は誘導されなかった。 γ -H2AX形成はo-トルイジンおよびo-アニシジン処理によって有意に増加したが、MMBD、MxMxBDおよびコントロール群間で γ -H2AX形成に差はなかった。特に、MMBDおよびMxMxBD群、o-トルイジンおよびo-アニシジン群の膀胱尿路上皮におけるALDH1A1の発現が免疫組織化学的に著しく増加したことから、この二量体がo-トルイジンおよびo-アニシジンの膀胱発がん作用にある程度寄与していると思われる。膀胱病変および γ -H2AX形成の程度は、尿中の未変化体のo-トルイジンおよびo-アニシジン量と相関がなく、これらの所見の原因となる他の代謝物の存在が示唆された。

PDF形式でダウンロード (2052K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Repeated administration of acrylamide for 28 days reduces late-stage progenitor cells and immature granule cells accompanying impaired neurite outgrowth in the adult hippocampal neurogenesis in young-adult rats

Bunichiro Ogawa, Yutaka Nakanishi, Masaki Wakamatsu, Yasunori Takahash ...

2022年 47 巻 11 号 p. 467-482

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.467>

ジャーナル フリー HTML

アクリルアミド (AA) は、遠位軸索にシナプス障害を引き起こす神経毒である。我々は以前、ラットの歯状回 (DG) の海馬ニューロン新生において、発達期のAA曝露が後期神経前駆細胞 (NPC) の増殖を低下させることを見出した。一般毒性試験において、海馬の神経発生がAA曝露によって同様の影響を受けるかどうかを調べるため、7週齢の雄ラットにAAを0、5、10、20 mg/kgの用量で28日間経口投与した。顆粒下帯 (SGZ) および顆粒細胞層において、AAはSGZ長さあたりのdoublecortin陽性 (+) 細胞およびTOAD-64/Ulip/CRMP protein 4b+細胞の密度を減少させた。また、DGにおいて、Doublecortin+細胞の神経突起長が減少し、神経突起伸長に関連する遺伝子 (Ncam2、Nrep) および神経栄養因子 (Bdnf、Ntrk2) がダウンレギュレートされた。これらの結果は、28日間のAA曝露が、若年成体ラットの神経突起伸長障害に伴う顆粒細胞系のニューロン新生におけるタイプ3 NPC および未熟顆粒細胞の減少を示唆するものであった。DG hilusでは、AAがコリン作動性受容体のニコチン性ベータ2サブユニット+細胞の密度を増加させた。層において、AAはSGZ長さあたりのdoublecortin陽性 (+) 細胞およびTOAD-64/Ulip/CRMP protein 4b+細胞の密度を減少させた。また、DGにおいて、Doublecortin+細胞の神経突起長が減少し、神経突起伸長に関連する遺伝子 (Ncam2、Nrep) および神経栄養因子 (Bdnf、Ntrk2) がダウンレギュレートされた。

これらの結果は、28日間のAA暴露が、若年成体ラットの神経突起伸長障害に伴う顆粒細胞系のニューロン新生におけるタイプ3 NPC および未熟顆粒細胞の減少を示唆するものであった。DG hilusでは、AAがコリン作動性受容体のニコチン性ベータ2サブユニット+細胞の密度を増加させた。また、DGの介在ニューロンによる神経細胞移動の制御に関係するRelnの発現を低下させた。さらに、AAはDGヒルスのグリア線維酸性タンパク質 (GFAP) +アストロサイトの密度を低下させ、Gfapとオリゴデンドロサイト前駆細胞遺伝子 (Cspg4とPdgfra) をダウンレギュレートした。このように、AAは、若年成人期の曝露により、海馬の神経発生の後期分化における顆粒細胞系列の亜集団を減少させ、発達期の曝露と類似のパターンを呈した。

[PDF形式でダウンロード \(7258K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Reactive oxygen species (ROS) assay-based photosafety screening for complex ingredients: Modification of the ROS assay protocol

Hiroto Ohtake, Yasuharu Tokuyoshi, Yosuke Iyama, Takumi Nukaga, Hayato ...

2022年 47巻 11号 p. 483-492

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.483>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

光安全性評価には活性酸素種 (ROS) アッセイが広く用いられているが、植物抽出物、精油、機能性高分子などの複合材料の光毒性は分子量が不明確であるため、評価不能であった。そこで本研究では、見かけの分子量 (aMw) を用いてこれらの物質の光毒性を評価するROSアッセイプロトコルを改良することを試みた。ROSアッセイに用いる試料溶液を調製する際、被験物質のaMwは150から350の範囲を暫定的に採用した。光毒性物質45種、非光毒性物質19種、化学物質44種、複合物質 (植物抽出物) 20種について改良型活性酸素測定法を適用し、その予測性能を明らかにした。照射した試料からの活性酸素の生成はaMWが大きくなるにつれて増加する傾向があり、aMWが350のときに偽陽性が最も多く予測された。また、aMWを200以下に設定した場合にも、いくつかの偽陰性予測が観察された。一方、aMWを250とした場合には、すべての光毒性物質が光反応性を有し、偽陰性の予測は行われなかった。これらの結果から、aMw 250は複雑な物質の活性酸素測定に適しており、提案する活性酸素測定法の感度、特異性、正負の予測性はそれぞれ100、52.6、83.3、100%と算出された。このように、提案した手法は複合材料の光毒性予測に有効であり、光安全性マージンの広い新製品の開発に貢献することが期待される。

[PDF形式でダウンロード \(815K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Lead induces a metal transporter, ZIP8, via activation of the NF- κ B signaling pathway and the induction is involved in the protection against lead cytotoxicity by intracellular lead accumulation independent mechanisms in cultured vascular endothelial cells

Tomoya Fujie, Ayumi Muraoka, Keisuke Ito, Yusuke Ozaki, Chika Yamamoto ...

2022年 47 卷 11 号 p. 493-501

発行日: 2022年

公開日: 2022/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.493>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

鉛 (Pb) は、人体の様々な臓器に悪影響を及ぼす環境汚染物質であり、血管の内腔表面を覆う血管内皮細胞の機能障害によって引き起こされる心疾患のリスク因子として知られている。Zrt- and Irt-like related protein (ZIP) トランスポーターZIP8は、亜鉛、鉄、マンガン、カドミウムの主要輸入源の一つであり、その発現はこれらの金属の代謝に重要であると考えられている。今回、血管内皮細胞におけるPb誘発細胞毒性への影響、PbによるZIP8発現誘導、血管内皮細胞におけるZIP8の作用機序を検討した。その結果、以下のことが明らかになった。(1) ZIP8のノックダウンにより血管内皮細胞におけるPbの細胞毒性が増強されたが、細胞内へのPbの蓄積は影響を受けなかった、(2) PbはZIP8の発現を誘導した。

(3) PbによるZIP8の発現誘導は、NF- κ Bシグナル経路を介すること。(4) Pbはp38、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)、c-jun N-terminal kinase (JNK) を活性化するが、これらのMAPKの活性化はPbによるZIP8誘導に関与していないこと。したがって、本研究は、Pbが内皮ZIP8の発現を誘導し、この誘導が細胞内のPb蓄積に依存しないメカニズムでPbの細胞毒性からの保護に関与していると思われることを示している。

[PDF形式でダウンロード \(1531K\)](#)[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)