

# 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7件中1~7を表示しています

## Letter

### False-negative chemicals in ESR-based photosafety test (ESR-PT) and their significance for photosafety evaluations: examples of bithionol, fenticlor and cilnidipine

Masumi Hinoshita, Takayuki Abe, Asako Sato, Yosuke Maeda, Masahiro Tak ...

2022年 47巻 12号 p. 503-506

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.503>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

電子スピン共鳴法光安全性試験 (ESR-PT) は、ESR分光法による一重項酸素の発生を検出することで、疎水性化学物質にも適用可能な非動物用光安全性評価予測試験であり、光安全性情報が既知の化合物に対して高い精度を示す方法である。ESR-PTの適用データを拡張する過程で、ビチオノール、フェンチクロール、シルニジピンの3種類の偽陰性化学物質が発見された。これらの化学物質は、陽性・陰性の分類に用いられる4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-1-oxyl (4-hydroxy-TEMPO) に特有の三重項シグナルを示さない代わりに、bithionolとfenticlorではg値2.0048の単一のピークシグナル、cilnidipineでは小さな断片化したシグナルが見かけ上生じていることが分かりました。Bithionolとfenticlorはフリーラジカルを誘導すると報告されており、光毒性や光アレルギーのポジティブなエビデンスが報告されている。シルニジピンで観測された小さな断片化したシグナルは、計算機シミュレーションによりフェニルニトロキシラジカルと同一であることが確認されたが、シルニジピンはヒトでの光毒性や光アレルギー反応の発現率が極めて低いことから、光安全性を考慮する際の重要性は低いと思われる。したがって、現在のESR-PTプロトコルを改良し、bithionolやfenticlorなどの化学物質から発生するフリーラジカル光生成物を検出できるようにし、ESR-PTにおける偽陰性を低減することが必要であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(891K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Spatial localization of cadmium and metallothionein in the kidneys of mice at the early phase of cadmium accumulation

Hitomi Fujishiro, Miharuru Sumino, Daigo Sumi, Hitomi Umemoto, Koichi Ts ...

2022年 47 巻 12 号 p. 507-517

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.507>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

カドミウム (Cd) に慢性的にさらされると、腎臓にCdが蓄積されます。メタロチオネイン (MT) は、カドミウムに高い親和性を持つ低分子タンパク質である。血清中のMTに結合したCdは、腎臓ネフロン糸球体でろ過され、エンドサイトーシスにより内腔側から近位尿細管に再吸収される。腎細胞にカドが蓄積されるとMTの合成が誘導され、カドの長期沈着とカドの毒性抑制につながる。近年、レーザーアブレーションICP-MS (LA-ICP-MS) を用いて金属の組織内分布を調べる研究が多く行われている。しかし、腎臓のCd分布についてはほとんど情報が無い。そこで、飲料水からカドミウムを1、2、4ヶ月間曝露したマウスの腎臓におけるカドミウムとMTの分布の用量および時間依存的変化を明らかにするために、LA-ICP-MSによるカドミウムの分布と免疫組織化学によるMTの分布を二重に検討した。CdとMTはともに腎皮質において特徴的な不均質な分布パターンを示した。CdとMTが皮質表面付近に集積していることから、Cdは表層ネフロンに優先的に集積していることが示唆された。MTの分布は遠位尿細管よりも近位尿細管で顕著であり、近位尿細管間でもMTの免疫染色には明らかな差が見られた。MTの不均一な局在は、Cdのネフロン特異的な蓄積を反映しているのかもしれない。Cdの元素イメージングとMTの免疫染色の組み合わせは、特にCd蓄積の初期段階において、腎臓の特徴的なCd分布を明らかにするのに有効な戦略であることが証明された。

PDF形式でダウンロード (5463K)

HTML形式で全画面表示

## Original Article

## Benzo(a)pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide induces ferroptosis in neuroblastoma cells through redox imbalance

Yi Lyu, Xue-Ke Ren, Can-Can Guo, Zhao-Fei Li, Jin-Ping Zheng

2022年 47 巻 12 号 p. 519-529

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.519>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

環境汚染物質であるベンゾ(a)ピレン-7,8-ジオール-9,10-エポキシド (BPDE) による神経毒性が注目されている。BPDEによる神経変性は、神経細胞のアポトーシスが原因であることが研究により明らかにされています。フェロプトシスはアポトーシスとは異なり、非アポトーシス型のプログラム細胞死であるが、BPDEの神経毒性におけるその具体的な役割は不明である。本研究では、ヒト神経芽細胞腫細胞株 SH-SY5Y において、特異的な薬理的阻害剤を用いて BPDE 誘導細胞死におけるフェロプトシスを検討した。過酸化脂質、マロンジアルデヒド産生、グルタチオン/グルタチオンペルオキシダーゼ活性、スーパーオキシドジスムターゼ活性、鉄含有量を評価した。先行研究と一致して、0.5 M BPDE の 24 時間曝露は細胞のアポトーシスを誘発し、アポトーシス阻害剤の使用により細胞生存率を向上させることができることが示された。しかし、72時間という長時間の曝露や1.0Mという高用量の曝露により、BPDEがヒトSH-SY5Y細胞のフェロプトシスを誘発することを解明、検証した。また、フェロスタチン-1やデフェロキサミンという特異的な阻害剤でフェロプトシスを抑制すると、BPDEによるフェロプトシスの表現型が著しく改善されることを明らかにした。BPDEは、Nrf2およびその酸化還元制御に関連する標的遺伝子であるGPX4とSLC7A11を低下させるが、HO-1を上昇させた。この結果から、BPDEはアポトーシスとフェロプトシスを介した細胞毒性作用を引き起こすことが初めて明らかになった。最も注目すべきは、BPDEの長期的な環境曝露がフェロプトシスのために懸念されるようになることである。レドックス不均衡は、Nrf2、SLC7A11、HO-1によって制御されており、これらを介して過酸化脂質と第一鉄イオンの蓄積がBPDE処理後のフェロプトシスを引き起こします。これらの知見は、フェロプトシスを標的とすることが、BPDEの神経毒性に対する効果的な保護戦略として機能する可能性を強調するものである。

[PDF形式でダウンロード \(4649K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

### Forward and reverse dosimetry for aniline and 2,6-dimethylaniline in humans extrapolated from humanized-liver mouse data using simplified physiologically based pharmacokinetic models

Tomonori Miura, Shotaro Uehara, Makiko Shimizu, Hiroshi Suemizu, Hiroshi ...

2022年 47 巻 12 号 p. 531-538

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.531>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

ヒトの尿中アニリンおよび2,6-ジメチルアニリンがバイオモニタリングデータで予想外に検出されたが、生活環境におけるアニリンおよび2,6-ジメチルアニリンの一日摂取量やヒトにおける耐容一日摂取量 (TDI) 値との関連についてはほとんど分かっていない。本研究では、ヒトにおけるアニリンと2,6-ジメチルアニリンの一日摂取量を評価するために、*in vivo*の実験的薬物動態データを用いて構築した簡便な*in silico*生理的薬物動態 (PBPK) モデリングにより、順方向および逆方向の線量測定を実施した。これらのデータは、ヒト化肝臓マウスにアニリン100 mg/kg (既決定) および2,6-ジメチルアニリン116 mg/kg (現在調査中) を単回経口投与したときのデータである。ヒト化肝臓マウスにおける2,6-ジメチルアニリンの*in vivo*での血漿中からの排泄速度は、アニリンと比較して全般的に遅かった。ラットの肝9000xg上清画分を介したアニリンの*in vitro*代謝消失速度がヒトのそれよりも速いのは、ヒト化肝臓マウスよりもラットにおいて高い初回通過効果が存在することを示唆していると思われる。ヒト肝臓マウスのデータを用いて作成したヒトPBPKモデルにより、仮想経口投与後のヒト尿中のアニリンおよび2,6-ジメチルアニリン濃度曲線をインシリコで推定したところ、アニリンおよび2,6-ジメチルアニリンの濃度曲線は、ヒト肝臓マウスのデータよりも高い値を示した。ヒトPBPKモデルを用いた逆量子解析では、バイオモニタリングデータで報告されているヒトの尿中濃度から、アニリンの1日摂取量はアニリンTDIレベルとほぼ同等と推定された。

これらの結果は、ヒト化肝臓マウスのデータを基にした簡略化したヒトPBPKモデルを用いた順方向および逆方向の線量測定が、ヒトにおけるアニリンおよび2,6-ジメチルアニリンの予想以上の曝露量を評価するために使用できることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1091K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

### Triphenylbismuth dichloride inhibits human glyoxalase I and induces cytotoxicity in cultured cancer cell lines

Ryoko Takasawa, Akane Jona, Manami Inoue, Miku Azuma, Haruka Akahane, ...

2022年 47巻 12号 p. 539-546

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.539>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

有機構造とビスマス金属からなる有機無機ハイブリッド分子である有機ビスマス化合物は、がん細胞に細胞毒性を誘導することが報告されているが、この細胞毒性に関連する標的タンパク質は明らかにされていない。ここでは、がん治療の有望な標的候補であるヒトグリオキサラーゼI (hGLO I) に対する5種類の有機ビスマス化合物の阻害効果について検討した。これらの化合物のうち、トリフェニルビスマスジクロライド (Bi-05) はhGLO Iに対して強い阻害作用を示した。実際、Bi-05はhGLO Iを用量依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>値は0.18Mであった。Bi-05はまた、GLO Iの高い発現レベルを示すヒト白血病HL-60細胞およびヒト肺癌NCI-H522細胞において細胞毒性を誘導した。しかし、ビスマス原子をアンチモンまたはリン原子に置き換えると、Bi-05のhGLO I阻害効果および細胞毒性は消滅した。硝酸ビスマス (III) は、hGLO Iの活性をほとんど阻害せず、がん細胞の生存率をわずかに低下させるだけであった。Bi-05処理したHL-60細胞の培養液では、GLO Iの基質であるメチルグリオキサールの濃度が顕著に上昇した。さらに、Bi-05処理は、ヒト肺癌NCI-H522細胞 (GLO Iの高い発現を示す) の増殖を、ヒト肺癌NCI-H460細胞 (GLO Iの低い発現を示す) よりも強く抑制した。

(低 GLO I 発現) の増殖をより強く抑制した。さらに、Bi-05の細胞毒性は、メチルグリオキサールスカベンジャーのN-acetyl-L-cysteineおよびアミノグアニジンによる前処理および共処理により有意に減少した。これらの結果から、Bi-05の投与はGLO Iの阻害を介してメチルグリオキサールの蓄積を引き起こし、その結果、がん細胞において細胞毒性作用をもたらすことが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1297K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

## Letter

### Involvement of *Npas2* and *Per2* modifications in zinc-induced acute diurnal toxicity in mice

Hiroki Yoshioka, Sarah Tominaga, Masumi Suzui, Yasuro Shinohara, Tohru ...

2022年 47巻 12号 p. 547-553

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.547](https://doi.org/10.2131/jts.47.547)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

亜鉛 (Zn) は、体内で最も重要な微量元素の一つであり、多くの酵素系に不可欠な成分です。亜鉛の欠乏は、成長障害、食欲不振、免疫機能の低下などを特徴とする。一方、Znの過剰摂取は、肝臓、腎臓、胃の障害を伴うことがあります。我々は、化学物質毒性の注射時間と重篤度との関係である「クロノトキシシティ」に着目した。本研究の目的は、Znの時効毒性とその関与する生体内要因を検討することである。7週齢の雄ICRマウスに1日6回Znを投与した (zeitgeber time [ZT]: ZT2、ZT6、ZT10、ZT14、ZT18、ZT22)。投与後7日間、死亡率をモニターした。マウスはZT2とZT6に投与されたZnに対して耐性があり、ZT14とZT18では高感度であった。さらに、マウスに非致死量のZnを投与したところ、肝障害指標 (ASTおよびALT) のレベルはZT2よりもZT14で非常に高くなった。Znによる日周期性肝障害のメカニズムを探るために、時計遺伝子に着目したin vitro実験を行った。その結果、Hepa1-6細胞において、Znはいくつかの時計遺伝子、neuronal PAS domain protein 2 (Npas2) とPeroid2 (Per2) の発現レベルを低下させることを見出した。興味深いことに、Npas2とPer2の両方を過剰発現させると、Hepa1-6細胞におけるZn誘発毒性が回復した。Npas2とPer2はテトラクロライドやアセトアミノフェンによる肝障害を調節することが知られており、今回の結果はZnによる日内毒性はNpas2とPer2の遺伝子発現調節に関連している可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1741K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## 2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl induced thyroid dysfunction by increasing mitochondrial oxidative stress

Wenli Xu, Xiaoxia Zhu, Li Wang, Guoxian Ding, Xiaodong Wang, Yunlu She ...

2022年 47巻 12号 p. 555-565

発行日: 2022年

公開日: 2022/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.555](https://doi.org/10.2131/jts.47.555)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

ポリ塩化ビフェニル (PCB) は残留性有機汚染物質 (POPs) であり、甲状腺疾患との関連が指摘されている。我々の以前の研究では、2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB118) は甲状腺機能障害を誘発し、ラット甲状腺組織はミトコンドリアの超微細構造の異常を示すことが報告された。しかし、PCB118のより具体的なミトコンドリアへの影響や、ミトコンドリアと甲状腺機能障害との関係については不明な点が多く残されている。今回、Wistar ラットに PCB118 を 0, 10, 100, 1000 g/kg/d で 13 週間腹腔内投与し、FRTL-5 ラット甲状腺細胞に PCB118 (0, 0.25, 2.5, 25 nM) を 24 時間処理したが、ラットおよび FRTL-5 細胞の生存率の一般状態には影響がなかった。血清中の甲状腺ホルモン (THs) 濃度の検出とナトリウム/ヨウ化物シンポータ (NIS) タンパク質の発現から、PCB118曝露後に甲状腺機能が損なわれていることが示された。

透過型電子顕微鏡により、PCB118投与ラットの甲状腺にミトコンドリア損傷が見られた。生物学的プロセス解析の結果、PCB118によって誘導された甲状腺組織では、活性酸素種（ROS）代謝プロセス、過酸化水素代謝プロセス、過酸化水素異化プロセスで発現が異なるmRNAが濃縮されていた。さらに、ミトコンドリア呼吸鎖遺伝子NDUFB3、UQCRC2、COX17、ATP5I および ATP5E の mRNA 発現は PCB118 投与群で減少していた。In vivoおよびin vitroのデータから、PCB118暴露後に活性酸素の産生が著しく増加し、phospho-c-Jun N-terminal kinase (P-JNK) のレベルの上昇を伴っていることが示された。これらの結果から、PCB118は酸化ストレスを増加させることでミトコンドリアを損傷する可能性があり、PCB118による甲状腺機能障害は活性酸素依存性のJNK経路の活性化に関連している可能性があることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(4418K\)](#)

[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)