

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, 1 号

選択された号の論文の5件中1~5を表示しています

Review

Development challenges for carcinogenicity risk assessments of topical drugs

Brett D Hollingshead, Nasir Khan, Maik Schuler, Zaher Radi

2022 年 47 巻 1 号 p. 1-11

発行日: 2022年

公開日: 2022/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.1](https://doi.org/10.2131/jts.47.1)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

外用剤の開発・承認をサポートする非臨床安全性パッケージは、一般的に国際整合化会議（International Council for Harmonisation）の学際的安全性3（ICH M3）およびトピック別安全性（ICH S）ガイダンスに準拠しています。しかし、外用剤開発の一部では、ケースバイケースで非臨床安全性戦略の決定が必要となる場合があります。皮膚げっ歯類発がん性試験の実施の必要性はその一例であり、医薬品承認のための非臨床安全性データパッケージの義務的な構成要素とは考えられていない。ICH M3 に記載されているように、全身への曝露がないことが経皮発がん性評価を見送る主な理由であるが、ヒトのがんリスク評価全般を支援するために経皮経路による生涯発がん性試験の必要性を判断する際に考慮すべき他の要素も存在する可能性がある。そこで、FDAまたはPMDAが承認した医薬品の非臨床発がん性データパッケージを-25年間にわたりレビューし、経口発がん性試験と局所発がん性試験の結果を評価し、ヒトのリスク評価全体に情報を提供するための有用性を理解することとした。また、皮膚生涯ネズミ発がん性試験を実施するかどうかの判断に影響を与える局所用小分子の他の様々な特性についても議論する。これらのことから、げっ歯類を用いた2年間の皮膚がん原性試験の必要性は、既存の全身毒性およびがん原性試験データ、予想される皮膚への薬物曝露量、ミニブタ慢性毒性試験による皮膚評価、遺伝毒性プロファイルなどの科学的要因を考慮し、ケースバイケースで判断されるべきであると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(932K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

A novel perfusion culture system for screening mitochondrial toxicity in primary mouse hepatocytes

Chika Yamamoto, Akinori Takemura, Sanae Ishii, Atsushi Doi, Isao Saito ...

2022年 47巻 1号 p. 13-18

発行日: 2022年

公開日: 2022/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.13](https://doi.org/10.2131/jts.47.13)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

肝臓マイクロフィジオロジーシステム (MPS) モデルは、生理的な血流を模倣した体外培養法であり、基礎的な細胞機能を向上させることができます。しかし、肝MPSモデルは、その有用性が不明であるため、前臨床段階では検証されていない。本モデルは、培養肝細胞に灌流装置を用いて酸素を供給することにより、従来法の大きな問題点であった酸素供給制限による培養肝細胞のミトコンドリア活性の急速な低下を克服することが可能である。本研究では、ミトコンドリア毒性を検出することができる新しい灌流培養システムを開発した。マウス初代肝細胞を灌流条件下で48時間培養した。その結果、肝細胞は酸素消費量の増加と乳酸放出量の減少を示した。これらの結果は、灌流培養システムにおいて、ATP産生経路が解糖からミトコンドリア酸化的リン酸化に切り替わっていることを示唆するものであった。さらに、ミトコンドリア複合体阻害剤であるphenforminに暴露した灌流培養系では、ATPレベルがかなり低下していた。以上のことから、灌流培養システムはマウス初代肝細胞のミトコンドリア活性を向上させることができ、ミトコンドリア毒性の検出において潜在的な意味を持つことがわかった。

[PDF形式でダウンロード \(2158K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 inhibition in the small intestine increases plasma transaminase activity via the activation of protein kinase C pathway

Hideaki Yokoyama, Taku Masuyama, Yuki Tanaka, Iori Tsubakihara, Kazuma ...

2022年 47巻 1号 p. 19-30

発行日: 2022年

公開日: 2022/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.19](https://doi.org/10.2131/jts.47.19)

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 (DGATI)は、腸管細胞における脂肪吸収ステップの重要な酵素である。我々は以前、コーン油負荷ラットにおいて、DGATIの薬理的阻害が肝毒性の兆候を示すことなく血漿中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASD) 活性

を上昇させることを報告した。本研究では、このメカニズムについて検討した。その結果、この上昇はDGATI阻害剤の薬理活性期間中のみ起こり、その大きさはコーン油の量に依存しないことがわかった。また、この上昇は、小腸および肝臓におけるALTおよびAST mRNAレベルの上昇を伴わなかった。この上昇の原因となる脂質成分を明らかにするため、コーン油の代わりに遊離脂肪酸でラットを処理したところ、血漿ALTの上昇は観察されなかった。次に、DGATI阻害剤の代わりにモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2および腸ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤でラットを前処理したが、コーン油負荷後の血漿ALT上昇は観察されなかった。この結果は、プロテインキナーゼC (PKC) を活性化するジアシルグリセロール (DAG) の役割の可能性を示唆したため、小腸のPKC活性を測定したところ、DGATI阻害剤およびコーン油の処理により活性が上昇することが分かった。さらに、PKC阻害剤とDGATI阻害剤を併用した前処理を行ったラットでは、血漿ALT上昇の抑制が確認された。以上のことから、ラットにおける血漿中ALTおよびAST活性の上昇には、薬理的DGATI阻害による腸管細胞でのDAG蓄積とそれに伴うPKC活性化が関与していることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1410K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Spatio-temporal distribution of reactive sulfur species during methylmercury exposure in the rat brain

Takamitsu Unoki, Masahiro Akiyama, Yasuhiro Shinkai, Yoshito Kumagai, ...

2022年47巻1号 p. 31-37

発行日: 2022年

公開日: 2022/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.31](https://doi.org/10.2131/jts.47.31)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

メチル水銀 (MeHg) に対する脳の感受性は、ヒトでもげっ歯類でも発達や部位に特異的であるが、そのメカニズムはよく分かっていない。求核性の高い活性硫黄種 (RSS) はMeHgと反応し、毒性の低い代謝物である硫化ビスメチル水銀を生成し、細胞保護作用を発揮することが知られています。本研究では、ラット脳内のRSS含量の変動を評価し、MeHgに対する感受性との関連性を評価した。胎児・幼若ラット脳を分析した結果、発育初期にはRSS量が少なかった。成体ラット脳の一部別解析では、小脳のRSS濃度は海馬のそれよりも低いことが明らかになった。小脳のRSSは分子層より顆粒細胞層の方が低かった。このように、RSSレベルの低さは、MeHgに対して脆弱な脳の年齢と部位に対応していた。これらの結果は、MeHg曝露中に脳のRSSが消費されることと合わせて、RSSが脳におけるMeHg脆弱性の特異性を規定する因子であることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(3410K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

HepG2-NIAS cells, a new subline of HepG2 cells that can enhance not only CYP3A4 activity but also expression of drug transporters and form bile canaliculus-like networks by the oxygenation culture via a collagen vitrigel membrane

Toshiaki Takezawa, Miaki Uzu

2022年47巻1号 p. 39-50

発行日: 2022年

公開日: 2022/01/05

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.39>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

HepG2細胞をコラーゲン・ビトリゲル膜 (CVM) を介して酸素添加培養することにより、肝臓特異的な機能と構造が強化されたことを報告しました。この細胞は当研究室で長期間コンディショニングしたものであり、理研セルバンク (RCB) に1648番で登録されているオリジナルのHepG2細胞 (HepG2-RCB1648細胞) とは性質が異なる可能性があります。当研究室では、このHepG2-RCB1648を調整した細胞をHepG2-NIAS細胞と命名している。ここでは、3種類の培養履歴を持つHepG2細胞の形態や生存率、CYP3A4活性、胆管様構造形成能、薬物トランスポーターの発現を解析することにより、その特徴を明らかにした。プラスチック上では、HepG2-NIAS細胞は、HepG2-RCB1648細胞およびHepG2-RCB1886細胞で観察された死細胞を含む大きな凝集体を形成せず、単層として増殖した。CVMを用いた酸素添加培養では、HepG2-NIAS細胞のCYP3A4活性は、コラーゲンコートプレート上で培養した分化HepaRG細胞の活性と直接比較してほぼ半分のレベルまで上昇したが、HepG2-RKB1648細胞およびHepG2-RKB1886細胞のそれはほとんど検出されなかった。HepG2-NIAS細胞は胆管様ネットワークを形成し、二酢酸フルオレセインが蓄積されたが、HepG2-RCB1648細胞およびHepG2-RCB1886細胞はその可能性を持たなかった。また、免疫組織学的な観察から、HepG2-NIAS細胞は薬物トランスポーター、NTCP、OATPI B1、OATPI B3、BSEP、MDRI、MRP2、BCRPの発現を顕著に増強していることが明らかとなった。これらの結果は、HepG2-NIAS細胞が創薬研究に有用なHepG2細胞の新しいサブラインであることを示唆している。HepG2-NIAS細胞は、RCBに4679番で登録されている。

[PDF形式でダウンロード \(4140K\)](#)[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)