

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5件中1~5を表示しています

Original Article

Lack of human relevance for rat developmental toxicity of flumioxazin is revealed by comparative heme synthesis assay using embryonic erythroid cells derived from human and rat pluripotent stem cells

Koji Asano, Yasuhiko Takahashi, Manako Ueno, Takako Fukuda, Mitsuhiro ...

2022年 47巻 4号 p. 125-138

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.125](https://doi.org/10.2131/jts.47.125)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

N-フェニルイミド系除草剤フルミオキサジンによるラット胎児貧血は、プロトポルフィリノーゲン酸化酵素（PPO）の阻害によるヘム合成の抑制が原因であるとされている。フルミオキサジンの作用を検討する一連の試験により、ラットで発達毒性が発現するが、ウサギでは発現せず、ヒトでは副作用が発現する可能性は低いことが明らかになった。そこで、本研究では、フルミオキサジンのヒトに対する安全性を評価するための最終的なweight-of-evidenceアプローチとして、ヘム合成阻害による貧血を引き起こす毒性能を、ラットの発生毒性においてフルミオキサジンの標的として変性したヒトとラット胚性赤血球と比較検討した。胚性赤血球を得るために、ヒトとラットの多能性幹細胞からそれぞれの胚性赤血球の分化方法を確立した。得られたヒトおよびラットの胚性赤血球を、種差なく胚性赤血球を減少させ貧血を引き起こす抗マラリア薬であるフルミオキサジンまたはジヒドロアルテミシニン（DHA）で処理したところ、ヒトの胚性赤血球は減少せず、ラットの胚性赤血球は減少した。ヒト胚性赤血球では、DHAは細胞増殖とヘム合成を阻害したが、フルミオキサジンではヘム量と細胞増殖に影響がなかった。一方、ラット胚性エリスロイド細胞では、フルミオキサジンおよびDHAの処理により、用量に応じたヘム合成量の減少が生じた。

これらの結果から、フルミオキサジンはヒト胚性赤血球のヘム合成に影響を与えないことが確認された。本データは、これまでの試験結果と同様であり、ラットで観察されたフルミオキサジンの発達毒性に関して、ヒトでの懸念はないことが実証された。

[PDF形式でダウンロード \(4326K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Post-mortem interaction between methidathion and human serum albumin in blood

Yoshikazu Yamagishi, Sayaka Nagasawa, Hirotarō Iwase, Yasumitsu Ogra

2022年 47巻 4号 p. 139-146

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.139](https://doi.org/10.2131/jts.47.139)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

有機リン系殺虫剤の中で最も広く使用されているメチダチオン[3-(dimethoxyphosphinothioylsulfanylmethyl)-5-methoxy-1,3,4-tiadiazol-2-one; 以下 DMTP] は、日本における事故暴露および自殺の臨床例で検出されています。また、血中DMTP濃度が低下していることが報告されている。本研究では、DMTPはヒト血清アルブミン(HSA)と結合しているため、遊離型のDMTPを回収することは困難である。そこで、液体クロマトグラフィー四重極飛行時間型質量分析計(LC-Q/TOF-MS)によりHSA中のDMTP付加体を検出した。質量分析の結果、DMTPはHSAのリジン(K)、チロシン(Y)、システイニルプロリン(CP)残基に好ましく結合していることが示された。K-付加体、DMTP-Y-付加体およびDMTP-CP-付加体の濃度は、DMTP濃度が致死量より低い場合、*in vitro*で用量依存的に増加した。さらに、DMTPを意図的に摂取して死亡した剖検者の死後血液からもDMTP-Y-adductとDMTP-CP-adductが検出された。この結果は、DMTP-Y-adductとDMTP-CP-adductがDMTP中毒のバイオマーカーとして利用できること、また、血中DMTP-CP-adductの濃度から死後の血中DMTP濃度の減少を判断できる可能性が示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1303K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Asthma attacks: Patients who survived paraquat poisoning

Lu Fan, Jiyang Xu, Tianyi Lv, Mingfeng Lu

2022年 47巻 4号 p. 147-149

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.147](https://doi.org/10.2131/jts.47.147)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

急性パラコート（PO）中毒から5年以上経過した患者が、救急外来で経過観察を受けた。退院後1カ月で咳嗽と喘鳴が再発した。胸部CTの再検査で両肺の質的増大を認めた。気管支拡張試験陽性、高度換気機能不全を示唆した。血清IgE値は有意に高値であった。急性PQ中毒患者は長期的には喘息を発症する可能性があると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(1126K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Effect of secondary particle size of nickel oxide nanoparticles on cytotoxicity in A549 cells

Tsuyoshi Kawakami, Atsuko Miyajima, Kaoru Komoriya, Reiko Kato, Kazuo ...

2022年 47巻 4号 p. 151-157

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.151](https://doi.org/10.2131/jts.47.151)

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

ナノ粒子の種類、形状、一次および二次粒子径が毒性に及ぼす影響については、まだ十分に解明されていない。本研究では、一次粒子径が同じ（50 nm以下）で二次粒子径が異なる酸化ニッケル（NiO）ナノ粒子の懸濁液を調製し、その細胞毒性を検討した。遊星ボールミル湿式ナノ微粉碎機を用い、ジルコニウム製粉碎ボール（cp: 0.5, 0.1, 0.05 mm）の平均粒径が小さくなるようにNiOナノ粒子（ 310.4 ± 6.7 , 172.0 ± 2.8 , 102.0 ± 0.5 nm）を作製し、このナノ粒子を用いて細胞毒性を調べた。ストック溶液を最小必須培地を含む10% 熱不活性化牛胎児血清で様々な濃度に希釈したところ、一次粒子径は同じだが、二次粒子径が異なることが示された。A549細胞を用いた試験により、細胞毒性は二次粒子径の増加とともに増加することが明らかになった：ミリングボール径cp 0.05 mm (IC50: 148 $\mu\text{g/ml}$) < P 0.1 mm (IC50: 83.5 $\mu\text{g/ml}$) < cp 0.5 mm (IC50: 33.4 $\mu\text{g/ml}$)である。取り込み実験から、Niの細胞内量は二次粒子径が大きくなるにつれて増加することがわかった。以上のことから、二次粒子径の違いがNiO懸濁液の細胞毒性に影響を及ぼし、その少なくとも一部は細胞に取り込まれるNiO量の違いに起因することがわかった。

[PDF形式でダウンロード \(1795K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Perfluorooctanoic acid (PFOA) as a stimulator of estrogen receptor-negative breast cancer MDA-MB-231 cell aggressiveness: Evidence for involvement of fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) in the stimulated cell migration

Genki Sakai, Masayo Hirao-Suzuki, Takayuki Koga, Takananobu Kobayashi, ...

2022年 47巻 4号 p. 159-168

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.159](https://doi.org/10.2131/jts.47.159)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

ペルフルオロオクタン酸（PFOA）の作用に関する詳細なin vitro研究により、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α （PPAR α ）の活性化が、PFOAがエストロゲン受容体 α （ER α ）陽性乳がん細胞の悪性化に影響を及ぼす重要なプロセスであることが実証されました。しかし、ER α 陰性乳がん細胞の悪性化にPFOAが影響を与えるPPAR調節遺伝子については、ほとんど情報がありません。我々は最近、脂肪酸2-水酸化酵素（FA2H）がER α 陰性ヒトMDA-MB-231細胞の移動を刺激し、PPAR α がこれらの細胞におけるFA2Hの誘導の重要な要因であることを明らかにした。しかし、PFOA曝露とPPAR α -FA2H軸駆動型遊走との関係を示す証拠は得られていない。ここでは、MDA-MB-231細胞の移動に関連するPPAR α 転写およびFA2H発現に対するPFOAの影響を解析した。その結果、遊走刺激と同時にPFOAがFA2Hをアップレギュレートし、PPAR α の転写を活性化することを見出した。FA2H選択的siRNAは、siRNAコントロールではなく、明らかにPFOAを介した細胞移動を弱めることがわかった。MDA-MB-231細胞では、PPAR α とPPAR β /5の間に阻害的相互作用（すなわち、PPAR β /5はPPAR α を介した転写を抑制できる）が存在するが、PPAR β /5の発現がある場合でも、PFOAはPPAR α を解放してFA2Hをアップレギュレートするようであった。このことから、PFOAはPPAR α を介した転写を活性化すること、PFOAはFA2Hの発現に依存して移動を促進すること、そしてPFOAはPPAR β /5のPPAR α 活性抑制を解除してMDA-MB-231細胞においてFA2Hをアップレギュレートすることが明らかになりました。

[PDF形式でダウンロード \(1845K\)](#)[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)