

# 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, 7 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

#### Effects of microsampling on toxicity assessment of hematotoxic compounds in a general toxicity study in rats

Tomoaki Tochitani, Yasuhiro Sasaki, Naoe Nishimura, Yuta Fujii, Takayu ...

2022 年 47 巻 7 号 p. 269-276

発行日: 2022年

公開日: 2022/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.269>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

マイクロサンプリング (MS) は、毒性試験におけるトキシコキネティクス解析において、動物の使用を減らすために使用されることが多くなってきている。しかし、特に血液毒性を有する薬剤については、MSが血液学的パラメータに及ぼす潜在的影響とその後の毒性評価を考慮する必要があるが、そのような特性は探索段階では不明であることが多い。ここでは、血毒性化合物のラット2週間投与試験を行い、毒性評価におけるMSの影響を評価した。6週齢のSD系雌性ラットに、vehicle, methylene blue trihydrate (MB : 300 mg/kg/day) またはazathioprine (AZP : 12および24 mg/kg/day) を2週間にわたって経口投与した。各投与群を非MS群とMS群に分け、MS群では投与1日目と13日目にそれぞれ7時点、頸静脈から50  $\mu$ L/時点を採血した。検査項目は、臨床症状、体重、尿検査、血液学、血液化学、剖検、臓器重量、病理組織学であった。MB非MSサブグループでは、赤血球パラメーターが低値、網状赤血球とビリルビンが高値、髄外造血が増加し、溶血性貧血を反映した結果が得られています。AZP非投与群では、骨髄抑制を反映して、赤血球、白血球パラメーターの低下、骨髄の細胞数減少がみられた。MBおよびAZPの影響は、MSサブグループでも同様に認められ、毒性学的エンドポイントに対するMSの影響は概して小さかった。これらの結果から、ラット毒性試験において、血毒性化合物であってもMSの毒性評価への影響は小さいと考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(2259K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Assessment of metabolic activation of felbamate in chimeric mice with humanized liver in combination with *in vitro* metabolic assays

Koya Sato, Seigo Sanoh, Yuji Ishida, Chise Tateno, Shigeru Ohta, Yaich ...

2022年 47巻 7号 p. 277-288

発行日: 2022年

公開日: 2022/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.277>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

Felbamate (FBM) は抗てんかん薬で、前臨床毒性学的にも毒性は少ないが、ヒトでは重篤な特異的薬物毒性 (IDT) を示す。IDTを伴う多くの薬物では反応性代謝物の形成が一般的であり、2-phenylpropanal (2-PP) がFBMによるIDTの原因であると考えられている。実験動物とヒトのIDTに対する感受性の種差を考慮することが重要である。本研究では、*in vitro*および*in vivo*のモデル系を用いて、FBMのIDTにおける種差を明らかにした。FBMの代謝に関与するアイソザイムを明らかにするために、ヒトのチトクロームP450 (CYP) およびカルボキシルエステラーゼ (CES) 発現マイクロソームを用いた。ヒトCYP2C8、2C9、2E1およびCES1cアイソザイムを発現するマイクロソームとのインキュベーションにより、FBMの残存量は有意に減少した。肝臓をヒト化したキメラマウスは、ヒトにおけるIDTを予測することが期待される。そこで、肝臓をヒト化したキメラマウスにFBMを投与し、代謝物プロファイルを検討した。FBM誘発IDTの原因となる反応性代謝物である2-フェニルプロペナル (2-PP) のグルタチオン (GSH) 抱合後の代謝物をキメラマウスの血漿および肝ホモジネートで検出した。質量分析イメージング (MSI) によりFBMと内因性GSHの分布を可視化し、FBM投与後にヒト肝細胞のGSH濃度が低下した。本研究では、FBMの代謝に関与するCYPおよびCESアイソザイムを同定し、ヒト化動物モデルを用いて反応性代謝物の生成とそれに伴うGSHの減少を確認した。これらの結果は、実験動物とヒトのIDTに対する感受性を検討する上で有用な情報を提供すると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(2767K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Inhibition of autophagy with expression of NADPH oxidase subunit p22phox in preneoplastic lesions in a high-fat diet and streptozotocin-related hepatocarcinogenesis rat model

Ryo Ichikawa, Sosuke Masuda, Junta Nakahara, Mio Kobayashi, Risako Yam ...

2022年 47巻 7号 p. 289-300

発行日: 2022年

公開日: 2022/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.289>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

[抄録を非表示にする](#)

高脂肪食 (HFD) / ストレプトゾトシン (STZ) 関連早期肝発癌モデルにおけるオートファジー誘導剤カルバマゼピン (CBZ) の効果を調べるため、前癌病巣におけるオートファジーマーカーの発現を免疫組織化学的に解析し、NADPHオキシダーゼのサブユニットの発現と比較してオートファジーフラックスを判定した。雄のF344ラットに基礎食またはHFDを与え、2段階の肝発癌をさせた。STZ投与により糖尿病を誘発した。STZ投与、HFD食のラット数匹に、第7週と第8週にCBZを投与した (1日または2日おきに計5回投与)。STZ投与、HFD食ラットは、ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞が減少し、肝臓のadipophilin陽性脂質滴が増加した。さらに、グルタチオンS-トランスフェラーゼ胎盤型免疫陽性の前がん病巣の面積が大きく、これはオートファジーの阻害とNADPHオキシダーゼサブユニットの誘導に関連しており、オートファゴソーム受容体マーカー微小管関連タンパク質軽鎖3 (LC3) 結合タンパク質p62とNADPHオキシダーゼサブユニットp22phoxの前がん病巣での免疫学的発現増加が示している。また、前がん病巣では、自食作用の食細胞マーカーであるLC3の増加傾向も検出された。CBZ投与はオートファジーを誘導し、p22phoxの発現を低下させた。オートファジー制御因子

(Atg5、Atg6、Lamp1、Lamp2、Lc3)、NADPH酸化酵素サブユニット (P22phox、P67phox)、抗酸化酵素Gpx1、Gpx2の発現が変化することから、このことは、オートファジーを誘導することが可能であることが示唆された。これらの結果は、オートファジーの阻害とp22phoxの誘導が、ラットのHFD/STZ関連早期肝発癌に寄与している可能性を示唆している。しかし、STZ/HFDにより増加した前癌病巣に対するCBZ投与の効果は、本研究ではわずかなものであった。

[PDF形式でダウンロード \(2450K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

---

## Original Article

---

### Estradiol dominance induces hemodilution and mild hematological alterations in mifepristone-treated rats

Ikuro Takakura, Tomoyuki Kishida, Ryohei Yokoi, Shinji Souma

2022年 47巻 7号 p. 301-308

発行日: 2022年

公開日: 2022/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.301>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

エストラジオールはオンコティック圧を介して血漿量を増加させることが知られているため、プロゲステロンに対してエストラジオールが優位な状態は、血液希釈を介して血液学的パラメータに影響を与える可能性があることを検討した。プロゲステロン受容体拮抗薬であるミフェプリストンを雌ラットに2週間および3週間反復経口投与し、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血漿量、エストラジオールとプロゲステロンのレベル、水分摂取、水分損失について検討した。ミフェプリストン投与により、一部の血液学的パラメータは軽度低下し、血漿量は増加した。水分摂取量と排尿による水分喪失量のバランスに顕著な変化は認められなかった。エストラジオールとプロゲステロンの濃度およびエストラジオールとプロゲステロンの比率はともに上昇した。したがって、ミフェプリストンの反復投与はエストラジオールレベルと血漿量を増加させ、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットを低下させることが示唆された。

本研究は、ミフェプリストンによる血液希釈の毒性学的意義を理解する上で、エストラジオールが寄与している可能性を証明した。

[PDF形式でダウンロード \(785K\)](#)

[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)

DeepL translation / AEIC trial