

[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4件中1~4を表示しています

Original Article

Continuous infiltration of small peritoneal macrophages in the mouse peritoneum through CCR2-dependent and -independent routes during fibrosis and mesothelioma development induced by a multiwalled carbon nanotube, MWNT-7

Motomu Shimizu, Motoki Hojo, Kiyomi Ikushima, Yukio Yamamoto, Ai Maeno ...

2023年 48巻 12号 p. 617-639

発行日: 2023年

公開日: 2023/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.617>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#) [PDF形式でダウンロード \(10424K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の毒性は、繊維を貪食するマクロファージの活性と関連していることが判明しているが、MWCNTによって誘発される線維症や中皮腫の病態とマクロファージ集団の正確な関係はほとんど不明である。単球/マクロファージの主要な浸潤経路であるCCL2-CCR2軸は、急性炎症だけでなく、腫瘍微小環境の形成にも関与していると考えられている。そこでわれわれは、Ccr2遺伝子の中皮腫形成への寄与を明らかにするため、マクロファージ集団の変化の時間経過を記述した。野生型 (WT) C57BL/6マウスおよびCcr2ノックアウト (KO) マウスにMWNT-7を腹腔内投与し、注射後1、7、28、90および245日目に順次剖検した。腹膜線維症はすべてのMWCNT投与マウスで顕著であったが、KOマウスでは重症度が低かった。中皮の腫瘍性病変の発生率には、WTマウスとKOマウスの間に差は認められなかった。フローサイトメトリー解析の結果、MWCNT曝露後、マクロファージが肉眼的に消失した後、小型腹膜マクロファージ (SPM) は、1日目にCCR2依存性ルート (Ly-6C+MHCクラスII細胞として) のみで回収され、次いでCCR2非依存性ルート (Ly-6C-MHCクラスII細胞として) が追加された (すなわち、KOマウスでは唯一のルート)。両方のルートから得られたSPMは、Ly-6C MHCクラスII+細胞として成熟細胞に分化するようであった。class II+として成熟細胞に分化したようであり、その比率は全SPM集団の中で時間依存的に増加した。さらに、ほとんどのマクロファージはM1様の特徴を示したが、MWCNT処理動物では、ごく一部のマクロファージがM1/M2混合状態を示した。この知見は、MWCNT曝露後にCCL2-CCR2軸が長期間にわたって活性化されることを示しており、線維性物質による慢性毒性へのSPMの関与と潜在的役割について、より深い理解を可能にするものである。

A case of pulmonary edema due to guanfacine intoxication with measurement of serum guanfacine concentrations

Ryo Ayata, Motoki Fujita, Kayoko Harada, Yusuke Esaki, Yasutaka Koga, ...

2023年 48 巻 12 号 p. 641-644

発行日: 2023年

公開日: 2023/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.641>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする [PDF形式でダウンロード \(2131K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

グアンファシン塩酸塩徐放製剤 (GXR) は、注意欠陥多動性障害の治療に使用される。選択的 α 2A アドレナリン受容体作動薬であり、過量投与時にQT延長と低血圧を引き起こすことが報告されている。自殺未遂のためにGXR 3mgを226錠服用した17歳男性の症例を報告する。呼吸困難を訴えているところを発見され、救急隊を要請した。当院に搬送された時のグラスゴー昏睡度は12 (E4V3M5) であった。興奮状態であり、低酸素血症であった。鎮静下で侵襲的人工呼吸のために挿管された。胸部X線とCTで肺水腫を認めた。経胸壁心エコーで心機能の著明な低下が認められた。血清グアンファシン濃度は入院後3日目にピークに達した。血清グアンファシン濃度の低下後、肺水腫は速やかに改善したが、心機能低下は約1ヵ月間持続した。この症例から、グアンファシン中毒後の心機能低下は、血清濃度が低下した後も遷延することが明らかになった。

Original Article

Cardiovascular safety pharmacology of ivermectin assessed using the isoflurane-anesthetized beagle dogs: ICH S7B follow-up study

Nobuyuki Suzuki, Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Hiroko Izumi-Nakaseko, Y ...

2023年 48 巻 12 号 p. 645-654

発行日: 2023年

公開日: 2023/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.645>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする [PDF形式でダウンロード \(1805K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

抗寄生虫薬であるイベルメクチンは、起立性低血圧、頻脈、心肺停止などの心血管系有害事象を誘発することが報告されているが、その基礎となる病態生理学は不明である。抗ウイルス薬としての再利用が抗寄生虫薬よりも高用量で進行中であることから、イベルメクチンの心血管安全性薬理作用をイソフルラン麻酔ビーグル犬 (n=4) を用いて評価した。イベルメクチンを0.1mg/kg、1mg/kgの順に20分間隔で10分間かけて静脈内投与した。血漿中濃度は 0.94 ± 0.04 g/mLおよび 8.82 ± 1.25 g/mLであり、それぞれ12 mg/bodyを経口投与した場合の29~31倍および276~288倍であった。後者のピーク濃度は、*in vitro*で Dengue ウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) およびB型肝炎ウイルスの増殖を阻害した濃度の2倍以上であった。イベルメクチンは平均血圧を変化させることなく心拍数を減少させたことから、イベルメクチンは低血圧や頻脈を直接引き起こさないことが示唆された。

イベルメクチンは房室結節または心室内伝導をほとんど変化させず、in vivoではCa²⁺またはNa⁺チャネルに対する阻害作用がないことを示した。イベルメクチンは用量に関連した方法でQT間隔/QTcVを延長し、逆周波数依存的に再分極速度を遅くする傾向があり、これは以前に報告されたIKr阻害作用を支持するものであり、今回の研究におけるTpeak-Tend延長と心拍数低下を説明するものであろう。一方、イベルメクチンはJ-Tpeakcや終末再分極期間を有意に延長しなかったことから、心肺停止の発症につながるイベルメクチンのトルサドージェン誘発性は小さいと考えられた。このように、イベルメクチンは幅広い心血管安全性プロファイルを有しており、薬剤の再利用を促進するのに役立つであろう。

Original Article

Lead suppresses perlecan expression via EGFR-ERK1/2-COX-2-PGI₂ pathway in cultured bovine vascular endothelial cells

Takato Hara, Reina Kumagai, Tohru Tanaka, Tsuyoshi Nakano, Tomoya Fuji ...

2023年 48巻 12号 p. 655-663

発行日: 2023年

公開日: 2023/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.655>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする PDF形式でダウンロード (1614K)

HTML形式で全画面表示

血管内皮細胞の増殖は、内膜傷害の修復に必須である。大型のヘパラン硫酸プロテオグリカンであるペルレカンは、FGF-2とその受容体の共受容体として線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) のシグナル伝達を強め、血管内皮細胞の増殖を促進する。以前、我々は有害重金属である鉛2Mがペルレカンコアタンパク質の発現を低下させ、血管内皮細胞の増殖を抑制することを報告した。しかしながら、鉛によるペルレカンの発現抑制に関与するメカニズムは未だ不明であったため、我々は培養ウシ大動脈内皮細胞を用いてその詳細なシグナル伝達経路を解析した。その結果、2Mの鉛はプロテインチロシンホスファターゼ (PTP) 活性を阻害し、上皮成長因子受容体 (EGFR) とその下流の細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK1/2) のリン酸化を介してシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を誘導することがわかった。さらに、COX-2によって制御されるプロスタノイドのうち、プロスタグランジンI₂ (PGI₂) は、鉛によるペルレカン発現のダウンレギュレーションに特異的に寄与している。本研究により、鉛によるPTP阻害によって活性化されるEGFR-ERK1/2-COX-2-PGI₂経路という細胞内経路が、内皮ペルレカン合成をダウンレギュレートする経路であることが明らかになった。この経路は、鉛による細胞増殖の遅延につながるペルレカン発現抑制のメカニズムとして機能することが示唆された。

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)