

# 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

### Effect of microsampling (50 $\mu$ L) on toxicological evaluation of methapyrilene, a hepatotoxic substance, in a collaborative 28-day study in female rats

Norimichi Hattori, Hideaki Yokoyama, Asuka Takumi, Sayaka Kawaguchi, K ...

2023年 48巻 1号 p. 1-14

発行日: 2023年

公開日: 2023/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.1](https://doi.org/10.2131/jts.48.1)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

トキシコキネティック (TK) 評価において3Rを促進するために血液のマイクロサンプリングが推奨されているが、実際の毒性評価にマイクロサンプリングを適用した報告はほとんどない。ここでは、肝毒性物質である塩酸メタピレンの毒性評価におけるマイクロサンプリングの効果を評価した。雌SDラットに塩酸メタピレンを0 (ビヒクル)、10および30 mg/kg BWの用量レベルで1日1回、4週間経口投与した。各用量レベルには、マイクロサンプリング群と非マイクロサンプリング群 (n = 5) が含まれた。マイクロサンプリング群では、投与1日目の6時点と27-28日目の7時点に採血 (50  $\mu$ L/時点) を行い、29日目に全頭剖検を行った。毒性試験およびTK解析を実施し、2機関での試験を通じて、毒性評価への影響について機関横断的に検証を行った。1機関では、マイクロサンプリングにより、メタピレン塩酸塩の投与による血液学的な一部のパラメーターの変化が不明瞭であった。また、肝臓の病理組織所見の発現パターンと採血の関係が疑われたが、再現性が低く、生体反応の変動範囲内の変化と考えられた。これらの各現象は、一貫性を持たずに1組織のみで観察された。また、両機関とも他のエンドポイントでは、血液マイクロサンプリングの影響は認められなかった。以上より、塩酸メタピレンの毒性評価において、マイクロサンプリングは顕著な影響を示さなかったことから、肝毒性を示す薬剤の安全性試験に適用できる手法であると考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(729K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Rapid derivatization of phosphorus-containing amino acid herbicides in plasma and urine using microwave heating

Hiroyuki Mohri, Kazuko Mohri, Akinaga Gohda, Yuji Ishii

2023年 48巻 1号 p. 15-24

発行日: 2023年

公開日: 2023/01/05

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.15>](https://doi.org/10.2131/jts.48.15)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

含リンアミノ酸系除草剤 {PAAH} の法科学分析全体の時間を短縮するために、マイクロ波加熱による誘導体化技術を開発した。酸化チタン {IV} {TiO<sub>2</sub>} を用いた抽出法と組み合わせることで、中毒事件用試料中のPAAHsおよびその代謝物の実用的な分析法を得ることができました。最適化された誘導体化条件は、700Wの電力と5分の照射時間であり、大幅な時間短縮が可能であった。TiOrpack Tipカラムで抽出した血漿試料を最適化した条件で誘導体化した場合、日内精度は9.3%以内、日内精度は9.0%以内であった。中間精度および精度はそれぞれ8.8%および8.5%以内であり、回収率は91.2%以上であった。同様に、尿検体では、日内精度が13.3%以内、精度が9.1%であった。また、中間精度および精度はそれぞれ13.6%および10.3%以内であり、回収率も88.2%以上であった。本法は前処理時間の短縮に加え、安定したバリデーションデータが得られていることから、ルーチン分析を担当する検査室全体の労働負担を軽減するのに適していると考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(1012K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Methylthioacetic acid, a derivative of aroma compounds from *Cucumis melo* var. *conomon* dose-dependently triggers differentiation and apoptosis of RCM-1 human colorectal cancer cells

Miyu Kamimura, Azusa Sasaki, Yui Otani, Yasushi Nakamura, Takako Nakam ...

2023年 48巻 1号 p. 25-35

発行日: 2023年

公開日: 2023/01/05

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.25>](https://doi.org/10.2131/jts.48.25)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

メチルチオ酢酸 (MTA) は、*Cucumis melo var. conomon* (桂うり、Japanese Picking Melon) から単離された天然香気成分メチルチオ酢酸エチルエステルの酸加水分解物であり、ヒト大腸癌細胞RCM-1にビラ状構造ドームを誘導する。これまで、MTAを介したドーム形成の生理的・分子的特性は不明であった。ここでは、MTA (2 mM以下) が、アルカリホスファターゼ活性やジペプチジルペプチダーゼ4、ピリン、クルペル様因子4のタンパク質レベルなどのいくつかの腸管分化マーカーとドーム形成との相関を明らかにすることによって、RCM-1細胞培養において無秩序な細胞塊をドームへと分化させることを実証した。このことは、MTAがBAと同じあるいは類似の経路でRCM-1細胞の分化を誘導している可能性を示唆している。特に、高用量 (2mM以上) のMTAは、DNA断片化、カスパーゼ3/7活性、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼの切断など、いくつかのアポトーシスマーカーを上昇させることが明らかになった。つまり、RCM-1細胞の分化に加え、MTAはアポトーシスを誘発する。これらの結果は、MTAが大腸がんに対する分化療法や従来の化学療法に適用可能な抗がん剤であることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1457K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

### Species differences in activation of TRPA1 by resin additive-related chemicals relevant to indoor air quality

Yoko Mori, Toshiko Tanaka-Kagawa, Maiko Tahara, Tsuyoshi Kawakami, Aki ...

2023年 48巻 1号 p. 37-45

発行日: 2023年

公開日: 2023/01/05

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.37](https://doi.org/10.2131/jts.48.37)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

気道に発現する TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) は、呼吸器系疾患の原因および増悪に関与していることが知られています。TRPA 1 は、シックハウス症候群に関連するホルムアルデヒドなどの大気汚染物質の標的として知られています。したがって、*in vitro* TRPA 1 活性化アッセイは、大気汚染の潜在的なリスクを予測するために有用であると考えられる。本研究では、ヒト TRPA 1 (hTRPA 1) およびマウス TRPA 1 (mTRPA 1) 発現細胞株を用いて、室内空気汚染物質である 2-ethyl-1-hexanol (2-EH), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol I- and 3-monoisobutyrate (Texanol), および 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (2-EV) による TRPA 1 活性化について計測を行いました。

(TXIB)を用いた。その結果、2-EHは濃度依存的にhTRPA 1とmTRPA 1を活性化したが、TXIBはhTRPA 1とmTRPA 1を活性化せず、Texanolも濃度依存的にhTRPA 1を活性化した。一方、TexanolによるマウスTRPA 1の活性化については、ベル型の濃度依存性曲線が観察され、高濃度域で抑制効果があることが示されましたが、これは代表的なTRPA 1モジュレーターであるメントールでも報告されています。TexanolによるTRPA 1活性化の種差のメカニズムをさらに解明するため、メントールの阻害効果の鍵となる変異として報告されているV875G およびG878V変異をそれぞれhTRPA 1およびmTRPA 1に導入した。これらの変異はTexanolの阻害効果を入れ替えるため、hTRPA 1/V875Gは高濃度のTexanolで阻害され、mTRPA 1/G878Vは阻害されなかった。これらの結果は、Texanolがメントールと相互作用する部位を共有していることを示している。これらの結果から、げっ歯類のTRPA 1依存性の毒性作用をヒトに外挿する場合、特に室内空気汚染物質のリスク評価に関して、慎重な解釈が必要であることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1368K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Establishment of an *in vitro* cholestasis risk assessment system using two-dimensional cultured HepaRG cells and 12 bile acids

Toshihisa Koga, Kenji Takeuchi, Ken Umehara

2023年48巻1号 p. 47-56

発行日: 2023年

公開日: 2023/01/05

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.47>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

薬物性肝障害 (DILI) は、安全性の懸念から市場撤退や医薬品開発中止の大きな要因となっている。本研究では、薬剤性胆汁うっ滞 (DIC) に着目し、2次元培養HepaRG細胞とヒト血清中に存在する12種類の胆汁酸を用いた *in vitro* 細胞毒性試験系の構築とその感度について検討した。まず、胆汁うっ滞に伴う細胞毒性を効率的に検出するため、無毒性BA濃度を検討し、ヒト血清値の10倍 (455 $\mu$ M total BAs) に決定した。次に、胆汁酸輸送ポンプ {BSEP} を阻害することができる化合物のうち、DILI懸念なし、DILI懸念なし、DILI懸念ありに分類された31化合物の細胞毒性を検討した。その結果、no-DILI懸念化合物には細胞毒性が認められなかったが、less-DILI懸念化合物 (シンバスタチンを除く) およびmost DILI懸念化合物 (ポセンタンを除く) にはほとんど細胞毒性が認められた。3H-タウロコール酸を用いて細胞毒性の原因を調べたところ、ほとんどのDILI含有化合物およびDILI含有量が少ない化合物は細胞溶解液に放射能を蓄積させるが、DILI含有量が少ない化合物は細胞溶解液に放射能を蓄積させないことが判明した。このように、細胞毒性の発現は胆汁うっ滞と関連しているようであった。確立されたHepaRG細胞毒性評価システム (感度89%, 特異度100%, 精度97%) は、C55/BSEP IC50 (> 0.1) 評価システム (感度83%, 特異度100%, 精度72%) よりほぼ優れていた。したがって、今回確立した2次元培養HepaRG細胞と12種類のBAを用いた評価法は、*in vitro*でのDICの潜在的評価モデルとして広く適用可能であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(1015K\)](#)[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)