

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

Development of a non-invasive method for testicular toxicity evaluation using a novel compact magnetic resonance imaging system

Satoshi Yokota, Hidenobu Miyaso, Toshinori Hirai, Kousuke Suga, Tomohi ...

2023年 48巻 2号 p. 57-64

発行日: 2023年

公開日: 2023/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.57>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

創薬のための非臨床動物試験において、病理組織学的評価は精巣毒性を評価するための最も強力な手段である。しかし、病理組織学的解析は非常に侵襲的であり、精巣の病理学的・解剖学的な経時的変化を評価するためには多くの実験動物が必要とされる。そこで、小動物用磁気共鳴画像法 (MRI) を用いることで、放射線を用いずに精巣毒性を評価することが可能となる。本研究では、高磁場永久磁石を用いた新しい、すぐに使えるコンパクトなMRIプラットフォームが、精巣毒性評価に適していることを実証した。MRIプラットフォームの有用性を検証するために、雄マウスにブスルファン (40 mg/kg、腹腔内注射) を投与した。投与28日後、ブスルファン投与マウスと対照マウス (n = 6/群) の両精巣を1テスラで非侵襲的にMRIにより in situ スキャンを実施した。T1強調3次元グラディエントエコーMRI シーケンス (ボクセルサイズ: 0.23×0.23×0.50mm) において、ブスルファン投与マウスの精巣総容積は対照マウスに比べ有意に小さかった。T1強調画像では、ブスルファン投与マウスの精巣の信号強度は、対照群に比べ有意に高値であった。マウスを犠牲にし、精巣を病理組織学的解析のために単離した。ブスルファン投与マウスの精巣の重量は、非侵襲的解析の結果と同様に、有意に減少していた。また、ブスルファン投与マウスの精巣の間質には、periodic acid-Schiff stain 陽性の浸出液が観察され、高濃度の糖タンパク質性コンテンツによる T1 短縮を説明する可能性があった。本データは、コンパクトMRIによる生体内精巣毒性評価の迅速性を実証した。

[PDF形式でダウンロード \(1894K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Lipopolysaccharide administration increases the susceptibility of mitochondrial permeability transition pore opening via altering adenine nucleotide translocase conformation in the mouse liver

Ryota Nakajima, Akinori Takemura, Yugo Ikeyama, Kousei Ito

2023年 48巻 2号 p. 65-73

発行日: 2023年

公開日: 2023/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.65>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

グラム陰性菌の外膜成分であるリポポリサッカライド (LPS) は、生体内で様々な生体反応を誘導する。我々の以前の研究では、LPS の投与により、ラットの呼吸鎖複合体活動が阻害され、特に肝臓のミトコンドリアにおける活性酸素の産生が促進され、ミトコンドリア透過性遷移 (MPT) 孔の開口が感作されることが示唆された。しかし、LPS によるラットでのMPT孔開存がマウスでも同様に起こるのか、またそのメカニズムは不明であった。マウスにLPSを投与すると、ラットと異なり、シクロスポリンA感受性腫脹 (MPT孔開存) 感受性が上昇するだけでなく、シクロスポリンA非感受性の基礎腫脹も誘発された。また、ADP添加後に観察された呼吸活性は有意に低下した。これらの結果に基づき、さらにアデニンヌクレオチドトランスロカーゼ (ANT) の役割について検討した。ANT 阻害剤である Carboxyatractyloside (CATR) 投与により、LPS 投与と同様に、ビヒクル処理したミトコンドリアにおいて ADP 添加後の呼吸活性が減少した。また、LPS 投与ミトコンドリアでは CATR 投与により MPT ポア開口感受性がビヒクル投与ミトコンドリアと比較して上昇した。LPS 投与により ANT は c 状態を維持し、MPT の孔開存感受性を上昇させることが明らかになった。これらの結果は、LPS が MPT の孔開存性を高めることを示唆するが、そのメカニズムはラットとマウスでは異なる可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(1536K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Plasma membrane damage triggered by benzalkonium chloride and cetylpyridinium chloride induces G₀/G₁ cell cycle arrest via Cdc6 reduction in human lung epithelial cells

Sanae Kanno, Seishiro Hirano, Jun Monma-Otaki, Hideaki Kato, Mamiko Fu ...

2023年 48巻 2号 p. 75-86

発行日: 2023年

公開日: 2023/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.75>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

[抄録を非表示にする](#)

塩化ベンザルコニウム (BAC) や塩化セチルピリジニウム (CPC) などの第4級アンモニウム化合物は、殺菌剤として広く使用されている。BACやCPCを含む吸入可能な製品の使用が増加し、肺への毒性が懸念されている。本研究では、2つのヒト肺上皮細胞株 (A549およびBEAS-2B) を用いて評価した、BACおよびCPCによる細胞膜損傷の微細構造とその後の損傷媒介機構を明らかにすることを目的とした。走査型電子顕微鏡による観察では、BACまたはCPCを3時間暴露することにより、A549細胞では細胞膜上の微絨毛の長さや密度が減少することが確認された。細胞膜損傷後の細胞周期分布の解析から、BACとCPCは両細胞株でG0/G1細胞周期停止を促進することが明らかになった。G1/S転移におけるDNA複製の必須レギュレーターであるCdc6のタンパク質レベルは、BACまたはCPC曝露により有意かつ用量依存的に減少した。CPCとBACは、A549細胞においてPI3Kアゴニストによって増加したCdc6レベルを減少させ、リン酸化AKTのレベルはBACまたはCPCに反応して減少した。逆に、同濃度の塩化ピリジニウム (炭化水素テールを含まない) に暴露しても、変化は見られなかった。これらの結果は、BACまたはCPCによって引き起こされる細胞膜の損傷が、Cdc6依存的に肺細胞のG0/G1細胞周期停止を引き起こすことを示唆している。これらの効果は、BACおよびCPCの長いアルキル鎖に起因するものである。細胞膜損傷に伴うCdc6の減少は、少なくとも部分的には、PI3K/AKT経路を介したシグナル伝達の減少によって引き起こされる可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(2504K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Benzo(a)pyrene-induced mitochondrial respiration and glycolysis disturbance in human neuroblastoma cells

Yi Lyu, Jin Yang, LiXia Cheng, ZhaoFei Li, JinPing Zheng

2023年 48巻 2号 p. 87-97

発行日: 2023年

公開日: 2023/02/01

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.87>](https://doi.org/10.2131/jts.48.87)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

哺乳類細胞は、ミトコンドリア呼吸と解糖によりATPを生成している。ミトコンドリアは、細胞のエネルギー代謝に重要な役割を果たすだけでなく、細胞周期の調節にも関与しています。神経毒であるベンゾ (a) ピレン (BaP) は、神経細胞の酸化的損傷とアポトーシスを誘発する。しかし、SH-SY5Y細胞においてBaPが誘発するエネルギー代謝異常の特徴については、ほとんど研究されていない。本研究では、呼吸活性および解糖系の指標となる酸素消費率 (OCR) および細胞外酸化率 (ECAR) を測定することを目的とした。SH-SY5Y細胞をBaPで処理し、細胞毒性モデルを構築し、BaPによる障害を緩和するためにbutylated hydroxy anisole (BHA) を使用した。Seahorse Extracellular Flux analyzer (XFp) を用いて、SH-SY5Y細胞の基礎呼吸、ATP-linked OCRをBaPが用量および時間依存的に有意に減少させることを見出した。BHAの添加によりミトコンドリア呼吸が回復し、細胞内活性酸素の発生と過酸化脂質が同調して減少し、同時に抗酸化バイオマーカーの異常変化が回復し、BaPによる細胞アポトーシスを回復させた。

しかし、BaPへの長期曝露または高用量のBaPへの曝露は、最大呼吸、予備能力、および解糖代謝に関連するOCRを減少させる可能性があった。同時に、細胞へのダメージもアポトーシスの割合とミトコンドリア膜電位 ($\Delta \Psi_m$) の損失が急激に上昇し、BHAによっても完全には元に戻らなかった。本研究は、BaPによる細胞毒性のエネルギー代謝関連、指標となるバイオマーカーを提供し、早期予防と介入に向けた情報を提供するものと考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(3721K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Establishment of hyperoxic cell culture system for predicting drug-induced liver injury: reducing accumulated lipids in hepatocytes derived from chimeric mice with humanized liver

Yuya Ohtsuki, Seigo Sanoh, Mikaru Yamao, Yuha Kojima, Yaichiro Kotake, ...

2023年 48巻 2号 p. 99-108

発行日: 2023年

公開日: 2023/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.99>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

薬物性肝障害 (DILI) は主要な副作用の一つである。ヒトと実験動物の種差により、前臨床段階でのDILIを正確に予測できる評価モデルの確立が困難である。肝臓をヒト化したキメラマウスは、DILIを理解するための予測モデルとして期待されています。ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子/重症複合免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植して作製したキメラマウスは、脂肪肝を発症し、分離肝細胞に脂質の蓄積が見られることが知られています。肝細胞に蓄積された脂質がDILI評価の妨げになることが推測される。通常の20%酸素培養条件では、酸素消費速度が酸素供給速度を上回るため、酸素需要を満たさないことが知られている。そこで、高酸素培養により肝細胞の機能を誘導し、蓄積された脂質を減少させることができると予想した。キメラマウス肝細胞を40%酸素で培養したところ、7日目と10日目に細胞内脂質とトリグリセリド量が20%酸素で培養したもの比べて減少していた。また、脂肪酸β酸化 (FAO) 活性は、40%酸素条件下で7日目から上昇した。一方、20%条件下では10日目にFAO活性が上昇した。マイクロアレイおよびIngenuity Pathway Analysisの結果、7日間40%酸素条件下で脂質代謝関連パスウェイがダウンレギュレートされており、脂質レベルの低下とFAOの上昇にいくつかのメカニズムが関与していることが示唆された。さらに、細胞機能および維持に関連するいくつかのパスウェイは、7日間40%酸素条件下で発現が上昇することが示された。以上より、高酸素条件下で培養したキメラマウス肝細胞は、DILIの予測に有用である可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(2510K\)](#)

[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)