

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6件中1~6を表示しています

Original Article

Inhibition of VDAC1 prevents oxidative stress and apoptosis induced by bisphenol A in spermatogonia via AMPK/mTOR signaling pathway

Haixu Wang, Yan Li, Chuang Liu, Tianxiang Lu, Qian Zhai, Hongna Wang, ...

2023年 48巻 3号 p. 109-119

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.109>](https://doi.org/10.2131/jts.48.109)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

工業製品の主成分の一つであるビスフェノールA (BPA) は、臨床的に男性不妊率の上昇と関連しています。しかし、BPAによる生殖毒性は、その分子メカニズムが十分に解明されていません。電位依存性アニオンチャンネル1 (VDAC1) は孔タンパク質であり、ミトコンドリア外膜に位置しています。ミトコンドリアのゲートキーパーとして、VDAC1は活性酸素の放出を制御している。

(ROS)とミトコンドリアの代謝・エネルギー機能に関与し、ミトコンドリアが介在するアポトーシスに重要な役割を担っている。ここでは、BPAによる精原細胞のアポトーシスにおけるVDAC1の役割について検討した。その結果、BPAは80 μ Mの用量で48時間、精子細胞株GC-1 spg細胞のアポトーシスと細胞内ROSレベルを増加させ、AMPK/mTORシグナル経路を抑制することがわかった。レンチウイルスを介したVDAC1を標的とするショートヘアピンRNA (Lv-shVDAC1) は、VDAC1の発現をサイレンシングし、BPA制限細胞の生存率を高めた。VDAC1のノックダウンは、BPA処理したGC-1 spg細胞のアポトーシスを抑制し、プロアポトーシスおよび抗アポトーシス蛋白質の発現量の変化により判断した。また、VDAC1のノックダウンにより、BPAが誘発する細胞内活性酸素の発生と酸化ストレスが緩和された。さらに、VDAC1をノックダウンすると、BPA暴露下でAMPK α 1/2リン酸化が増加し、mTORリン酸化が抑制された。AMPK阻害剤であるDorsomorphinは、BPA刺激GC-1 spg細胞に対するVDAC1遺伝子サイレンシングの効果を一部消失させた。以上のことから、VDAC1の阻害は、AMPK/mTORシグナル経路の調節を通じて、BPA誘発酸化ストレスとアポトーシスを減衰させ、精原細胞の細胞生存率を促進させることがわかった。

[PDF形式でダウンロード \(6215K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Amelioration of lipopolysaccharides-induced impairment of fear memory acquisition by alpha-glycosyl isoquercitrin through suppression of neuroinflammation in rats

Qian Tang, Kazumi Takashima, Wen Zeng, Hiromu Okano, Xinyu Zou, Yasuno ...

2023年 48巻 3号 p. 121-137

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.121>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

本研究では、抗酸化物質である α -グリコシルイソケルシトリン (AGIQ) を用いて、リポポリサッカライド (LPS) 誘発認知機能障害モデルラットにおける神経炎症の役割について検討した。6週齢のラットに0.5% (w/w) のAGIQを38日間食餌投与し、8日目と10日目に1mg/kg体重のLPSを毎日1回腹腔内投与した。11日目には、海馬と大脳皮質において、LPS単独でインターロイキン113と腫瘍壊死因子- α が増加するか、増加する傾向が見られた。免疫組織化学的には、LPS単独で海馬歯状回 (DG) のhilusにおけるIba1+およびCD68+ミクログリアとGFAP+アストロサイトの数が増加した。AGIQ投与により、脳内炎症性サイトカインレベルとDGハイラスにおけるCD68+ミクログリア数は減少するか、減少する傾向が見られた。Day34とDay38の文脈的恐怖条件付けテストでは、LPS単独で恐怖記憶獲得が障害され、AGIQはこの障害を回復する傾向があった。Day38では、LPS単独で神経原性ニッチのox4+細胞数が減少し、AGIQで顆粒下帯のPCNA+細胞数とCALB2+脳門部介在ニューロン数が増加した。さらに、LPS単独ではシナプス可塑性に関連するFos+およびcox2+顆粒細胞数が減少または減少傾向にあり、AGIQはそれらを回復させた。このことから、LPS投与により急性神経炎症が引き起こされ、その後、神経新生が破壊された後の新生顆細胞のシナプス可塑性が抑制されることにより、恐怖記憶の獲得が障害されることが示唆されました。一方、AGIQは抗炎症作用を示し、LPS投与による副作用を改善した。これらの結果から、LPSによる恐怖記憶獲得障害の発症には、神経炎症が重要な因子であることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(3842K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Dexmedetomidine protects against Ropivacaine-induced neuronal pyroptosis via the Nrf2/HO-1 pathway

Run Wang, Pengfei Liu, Fan Li, Hui Qiao

2023年 48巻 3号 p. 139-148

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.139>

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

Dexmedetomidine (DEX) は、Ropivacaine (Ropi) 誘発の神経細胞損傷を保護することが実証されている。本研究は、Ropi誘発の神経細胞パイロトーシスにおけるDEXの保護的役割を探り、Ropi誘発の神経毒性を除去する戦略を提供するために行われた。SK-N-SH細胞の神経毒性に対するRopiとDEXの異なる濃度の影響は、cell counting kit-8 assayとlactic dehydrogenase assay kitsによって評価された。核内因子赤血球2関連因子2 (Nrf2)、ヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1)、NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)、切断型カスパーゼ1、切断型N末ガスダミンD、インターロイキン (IL) -1 [3, IL-18 のレベルはリアルタイム定量PCR、ウェスタンブロッティング、酵素結合免疫吸着法により測定した。核/細胞質分離後のNrf2レベルを定量化した。SK-N-SH細胞をsi-Nrf2、Nigericin (NLRP3アクチベーター)、Zinc Protoporphyrin (HO-1阻害剤) で処理し、そのメカニズムを検証した。Ropiは濃度および時間依存的にSK-N-SHの細胞生存率を低下させた。DEX投与はRopiによる毒性を緩和し、パイロトーシスを阻害した。RopiはNrf2およびHO-1の発現量を増加させ、DEXはその増加をさらに促進し、Nrf2の核内転位を促進した。Nrf2/HO-1の阻害やNLRP3の活性化は、いずれもSK-N-SH細胞のRopi誘発パイロトーシスにおけるDEXの阻害作用を中和した。全体として、DEXはNrf2/HO-1経路を促進し、NLRP3の発現を抑制することで、Ropi誘発の神経細胞パイロトーシスを緩和することがわかった。

[PDF形式でダウンロード \(1964K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effects of early-life tosufloxacin tosilate hydrate administration on growth rate, neurobehavior, and gut microbiota at adulthood in male mice

Ayano Hasegawa, Takahiro Sasaki, Jahidul Islam, Takashi Tominaga, Tomo ...

2023年 48巻 3号 p. 149-159

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.149](https://doi.org/10.2131/jts.48.149)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

小児に多く処方される抗生物質は、腸内細菌叢の乱れにより長期的な影響を及ぼすことが報告されています。Tosufloxacin tosilate hydrate (TFLX) は、高い有効性と幅広い抗菌作用を有するニューキノロン系抗菌薬として、日本で初めて小児用経口投与薬として認可された。しかし、その早期投与による効果に関する研究は限られている。そこで、マウスの成長速度、神経行動、腸内細菌叢をモニタリングすることで、その発達段階での投与による後影響を解析することを目的としました。発育期 (4~6週齢) または成体期 (8~10週齢) に、TFLXを最大300 mg/kgの用量で2週連続で飲料水から投与した。その後、マウスの体重を毎週測定し、成長率をモニターした。また、神経行動学的効果を調べるために、11-12週齢のマウスを対象に行動試験を実施した。さらに、本治療による微生物叢への影響を調べるため、12週齢で解剖したマウスの直腸から糞便を採取し、16s rRNA解析を実施しました。その結果、TFLX投与後に体重が増加したが、長期的な影響は見られなかった。行動解析では、不安様行動や記憶想起障害の変化が示唆され、腸内細菌叢解析では細菌組成に有意差が認められました。これらのことから、発育期のTFLX投与は、マウスの成長速度、神経行動、腸内細菌叢の構造に影響を与えることが示されました。

本研究は、TFLXが長期的な影響のリスクと関連する可能性があることを報告した最初の研究である。

[PDF形式でダウンロード \(1756K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Tributyltin activates the Keap1–Nrf2 pathway via a macroautophagy-independent reduction in Keap1

Misaki Hatano, Shunichi Hatamiya, Masatsugu Miyara, Yaichiro Kotake

2023年 48巻 3号 p. 161-168

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

[DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.161>](https://doi.org/10.2131/jts.48.161)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

トリブチルスズ (TBT) は、船舶の防汚剤として使用されていた環境化学物質です。現在では使用が禁止されているが、海洋堆積物中には依然として残留している。TBTは哺乳類に様々な毒性をもたらすとされているが、TBTの毒性に対する生体応答機構に関する研究はほとんどない。ストレス環境下では、細胞保護機構としてKeap1-Nrf2経路が活性化されることが知られている。TBTとKeap1-Nrf2経路の関係は、依然として不明である。本研究では、Keap1-Nrf2経路に対するTBTの影響を評価した。TBTは、マウス神経芽細胞腫細胞株であるNeuro2a細胞において、mRNAの発現レベルに変化を与えることなく、6時間後にKeap1タンパク質の発現を減少させた。また、TBTは12時間後に抗酸化タンパク質の転写因子であるNrf2の核内移行を促進し、Nrf2の下流タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ1の発現を増加させた。さらに、TBTは、マクロオートファジーに必須なAtg5をノックアウトしたマウス胚性線維芽細胞 (MEF) でも、野生型MEF細胞と同様にKeap1レベルを低下させた。これらの結果は、TBTがマクロオートファジー非依存的にKeap1タンパク質レベルの減少を介してKeap1-Nrf2経路を活性化することを示唆している。Keap1-Nrf2経路は、活性酸素種や電気泳動物質によって引き起こされるKeap1のコンフォメーション変化によって活性化されることがわかった。さらに、未利用のKeap1タンパク質は、マクロオートファジーによって分解される。TBTによるマクロオートファジーに依存しないKeap1の減少を支配する新しいメカニズムを理解することは、TBT毒性に対する未解明の生物学的応答メカニズムやKeap1-Nrf2経路の活性化メカニズムに洞察を与えるかもしれない。

[PDF形式でダウンロード \(1171K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Both osmolality-dependent and independent mechanisms are associated with acute hyperglycemia-induced cardiovascular adverse reactions: Analysis of the mutual interactions leading to cardiovascular phenotypes in dogs

Ryuichi Kambayashi, Hiroko Izumi-Nakaseko, Ai Goto, Yoshinori Takei, A ...

2023年 48巻 3号 p. 169-178

発行日: 2023年

公開日: 2023/03/01

[DOI DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.169](https://doi.org/10.2131/jts.48.169)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

急性高血糖は様々な心血管反応を引き起こすが、生体内の基礎となる病態は無数にあり複雑で、その相互作用はまだ十分に解明されていない。我々は、急性高血糖の心血管系への影響を、高浸透圧の単独投与と比較して解析した。イソフルラン麻酔をかけた無傷のイヌに、D-グルコース (n = 4) またはD-マンニトール (n = 4) を 3 g/kg 静脈内投与した。グルコース投与は血漿中のグルコース濃度と浸透圧を上昇させたが、マンニトール投与はグルコース投与と同様に浸透圧を変化させたがグルコース濃度を低下させた。グルコース注入により、末梢血管抵抗は減少したが、平均血圧に変化はなく、心拍数、左心室収縮、左心室前負荷および心拍出量は増加した。マンニトールの注入も同様にこれらの変化をもたらしたが、クロノトロピックおよびイントロトロピック作用はグルコース注入のそれよりも強力ではなかった。グルコースの注入はPR間隔、QRS幅、QTcVを延長させた。マンニトールの注入も同様にこれらを変化させたが、そのQTcVの延長はグルコース注入のそれよりも小さかった。グルコース輸液による心血管系の反応は、基本的に浸透圧依存的なメカニズムに起因すると考えられるが、再分極遅延を伴う正のクロノトロピックおよび強心作用は、それ自体の高血糖およびインスリン放出などの浸透圧非依存的なメカニズムによって増強されると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(1454K\)](#)[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)