

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

The toxicity assessment of neurudin in cynomolgus monkeys

Yu-bin Liu, Bo-yuan Ren, Xing-chen Zhou, Lin Zhang, Yun Liu, Can Zheng ...

2023年 48巻 4号 p. 179-189

発行日: 2023年

公開日: 2023/04/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.179>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

本研究では、臨床試験への参考情報として、遺伝子組換え型ネオルディン（EPR-hirudin, EH）のカニクイザルにおける循環器系および呼吸器系への毒性作用と急性毒性試験を評価した。18匹のカニクイザルを無作為に3群に分け、それぞれ3、30 mg/kgのEHおよび通常の生理食塩水を単回静脈内投与した。投与前後の呼吸回数、呼吸強度、血圧、心電図の変化を記録した。急性毒性試験では、6匹のカニクイザルにEHをそれぞれ171、257、385、578、867および1300 mg/kgの単回量で静脈内投与した。投与前および投与後7日目および14日目に動物のバイタルサイン、血液学、血清生化学、凝固指数および心電図指数を測定した。その結果、3mg/kgおよび30mg/kgのEHを投与したカニクイザルの呼吸回数、呼吸強度、血圧、心電図に有意な異常変化は認められず、投与群と通常生理食塩水投与群の間に統計的な差はなかった。急性毒性試験では、EH投与後7日目および14日目の6匹のカニクイザルのバイタルサイン、血液学、血清生化学、凝固指数および心電図指数に有意な異常は認められませんでした。さらに、すべてのカニクイザルの剖検では、異常は認められなかった。トキシコキネティクスの結果、本剤のAUC_{last}は171~578 mg/kgの範囲でEH投与量に比例して増加し、578~1300 mg/kgの範囲でEH投与量に過剰に比例して増加した。また、C_{max}の変動は基本的にAUC_{last}と一致した。以上より、EHの3 mg/kgおよび30 mg/kgの単回静脈内注射は、カニクイザルの循環器系および呼吸系に影響を与えず、カニクイザルの最大耐容量は1300 mg/kg以上（臨床等量案の619~1300倍に相当）であると考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(4235K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Toxicity manifestations and sex differences due to MARTA olanzapine

Natsumi Hattori-Usami, Asuka Kaizaki-Mitsumoto, Takashi Ashino, Masayu ...

2023年 48巻 4号 p. 191-202

発行日: 2023年

公開日: 2023/04/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.191>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

オランザピンは、統合失調症をはじめとする精神疾患の治療薬として広く使用されています。その代謝性副作用である体重増加や高血糖は臨床上問題になっているが、その全メカニズムはまだ明確に解明されていない。最近、視床下部における酸化ストレスの蓄積が肥満や糖尿病の原因となることが報告された。疫学的には、代謝性副作用は女性に発生しやすいことが知られています。本研究では、オランザピンが視床下部において酸化ストレスを誘発し、代謝性副作用を誘発するという仮説を検討・検証した。また、性差との関連についても検討した。雄雌のC57BL/6マウスにOlanzapineを腹腔内投与し、視床下部および大脳皮質における酸化ストレス応答性遺伝子の発現量をqRT-PCRにより測定した。また、C57BL/6マウスおよびNrf2 KOマウスにolanzapineを腹腔内投与し、総グルタチオン発現量を測定した。Keap1-Nrf2制御系で誘導された遺伝子発現は、オランザピンに対して各遺伝子で異なる応答を示した。本実験の条件下では、ヘムオキシゲナーゼ-1と γ -グルタミルシステイン合成酵素は増加したものの、シスチン-グルタミン酸トランスポーターは減少した。また、これらの反応は視床下部に特異的なものではないことが明らかになった。オランザピンの長期投与により、雄では体重増加が抑制されたが、雌では抑制されなかった。また、投与13週では耐糖能異常は観察されなかった。さらに、死亡は雌にのみ発生した。結論として、本研究は、オランザピンが視床下部特異的に酸化ストレスを誘導することを示す証拠を得ることはできなかった。その代わりに、長期および高用量のオランザピン投与に対する反応に性差が観察され、オランザピン毒性に対する個体感受性が雌マウスで発生することが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1625K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Behavioral effects induced by the oral administration of acetamidrid in male mice during the postnatal lactation period or adulthood

Hirokatsu Saito, Kentaro Tanemura, Yusuke Furukawa, Takahiro Sasaki, J ...

2023年 48巻 4号 p. 203-210

発行日: 2023年

公開日: 2023/04/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.203](https://doi.org/10.2131/jts.48.203)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

ネオニコチノイド系化学物質であるアセタミプリド（ACE）は、その迅速な殺虫活性により、農薬として広く使用されている。ネオニコチノイドは哺乳類において非常に低い毒性を示すが、ネオニコチノイドへの早期曝露が成体の中枢神経系に与える影響については十分に理解されていない。本研究では、幼少期のACE曝露が成体マウスの脳機能に及ぼす影響について検討した。雄のC57BL/6Nマウスを2歳の時にACE（10 mg/kg）に経口曝露した。（生後授乳期）または11週齢（成体）。12-13週齢のオープンフィールド試験、明暗移行試験、高架式十字迷路試験、文脈・呪縛恐怖条件付け試験、前パルス抑制試験からなるマウス行動テストバッテリーを用いて、ACEの中枢神経系への影響を検討した。マウス行動テストバッテリーにおいて、成熟処理群では学習記憶異常が検出された。また、生後間もない授乳期投与群では、学習記憶異常と情動異常が検出された。これらの結果から、ACEによる出生後授乳期投与による行動影響は、成熟期投与群における行動異常とは質的に異なることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1824K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Exposure to bisphenol A or its phenolic analogs during early life induces different types of anxiety-like behaviors after maturity in male mice

Takahiro Sasaki, Hirokatsu Saito, Yusuke Furukawa, Takashi Tominaga, S ...

2023年 48 巻 4 号 p. 211-219

発行日: 2023年

公開日: 2023/04/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.211](https://doi.org/10.2131/jts.48.211)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

日常生活で使用される製品には、ヒトを含む動物に内分泌かく乱作用を引き起こす可能性のある化学物質が複数含まれています。その代表的な物質のひとつがビスフェノールA（BPA）です。BPAは、エポキシ樹脂やポリカーボネート樹脂に広く使用されており、様々な悪影響を及ぼす可能性がある。また、BPAと構造的に類似していることから、BPAのフェノール類縁体である合成フェノール系抗酸化物質（SPA）も同様の毒性を示すと考えられていますが、SPAの早期曝露が成人の中枢神経系に及ぼす影響については、まだ十分に明らかにされていません。本研究では、BPAおよび2種類のSPA、4,4'-ブチリデンビス（6-tert-ブチル-m-クレゾール）（BB）および2,2'-メチレンビス（6-tert-ブチル-p-クレゾール）（MB）への早期曝露による神経行動への影響を評価および比較することを目的としました。生前から生後にかけて、これらの化学物質を飲料水を通してマウスに低濃度で曝露しました。その後、12-13週齢のマウスを対象に、オープンフィールド試験、明暗移行試験、高架式十字迷路試験、文脈・手がかり恐怖条件付け試験、プレパルス抑制試験からなるマウス行動試験バッテリーで中枢神経系への悪影響について検討しました。行動解析の結果、SPAはBPAと同様に低用量でも情動障害を引き起こす可能性があるが、不安関連行動には質的な違いが見られた。結論として、今回の知見は、幼少期のSPA曝露による潜在的な発達上の有害リスクを明らかにする上で貴重なものとなり得る。

[PDF形式でダウンロード \(1271K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Experience in the treatment of chlorfenapyr poisoning

Benhe Wu, Fei Xue, Mingfeng Lu, Aiwen Ma, Lu Fan

2023年 48巻 4号 p. 221-225

発行日: 2023年

公開日: 2023/04/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.221>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

中国では、農薬クロルフェナピルの多用により、クロルフェナピル中毒が増加しています。しかし、クロルフェナピル中毒に関する報告は限られており、そのほとんどが致死的な症例である。本研究では、クロルフェナピル摂取後に救急搬送された4名の患者をレトロスペクティブに解析し、血漿中に異なる濃度のクロルフェナピルを検出しました。その中で、1名の患者が死亡し、3名の患者が生存していた。症例1は、クロルフェナピル含有混合物100mLを経口投与した直後に深い昏睡を伴う呼吸・循環不全に陥り、入院後30分で死亡した。症例2は、クロルフェナピル（50 mL）経口投与後、一過性の吐き気と嘔吐を経験した。臨床検査値は正常であり、そのまま退院した。症例3は、クロルフェナピル30 mLを経口投与後、悪心・嘔吐と軽い昏睡を呈した。集中治療室（ICU）で血液灌流と血漿交換を行い、回復して退院となった。しかし、2週間の経過観察で多汗症が確認された。症例4（高齢、重篤な基礎疾患あり）は、クロルフェナピル30mLを経口摂取した後、軽い昏睡状態に陥った。その後、肺感染症および消化管出血を発症した。ICUで血液灌流と人工呼吸を経験し、治療後によりやく生還した。本研究は、上記4名の患者の基本情報、毒素の血漿中濃度、中毒の発症および治療過程を提供し、クロルフェナピル中毒の臨床診断および治療に関する新しい知見を提供した。

[PDF形式でダウンロード \(1310K\)](#)[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)