

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7件中1~7を表示しています

Original Article

Carcinogenicity and chronic toxicity of butyl methacrylate in rats and mice by a two-year inhalation study

Yusuke Furukawa, Shigeyuki Hirai, Tatsuya Kasai, Hideki Senoh, Kenji T ...

2023年 48巻 5号 p. 227-241

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.227](https://doi.org/10.2131/jts.48.227)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

F344/DuCrIjCrIjラットおよびB6D2F1/CrIマウスを用いて、メタクリル酸ブチルの2年間の吸入試験を実施しました。ラットは0、30、125および500ppm (v/v)、マウスは0、8、30および125ppm (v/v) に全身吸入チャンバーを用いて曝露されました。ラット、マウスともに鼻腔に非腫瘍性病変が発生しましたが、腫瘍性病変は認められませんでした。また、大顆粒リンパ球性白血病の発生率に正の傾向がみられた。

(雄ラットの脾臓にLGL) 白血病が発生しました。雌ラットでは変化は認められなかった。全体として、雄ラットでは発がん性を示す証拠があるが、雌ラットでは発がん性を示す証拠はない。雄マウスでは、肝細胞腺腫の発生率にペトの検定による正の傾向がみられ、30ppm曝露雄群では、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生率がフィッシャーの正確検定により対照群と比較して有意に増加した。雌マウスでは、全臓器合計の血管肉腫の発生率は、Petoの検定により正の傾向を示した。したがって、雄マウスでは発がん性の証拠があり、雌マウスでは発がん性の明白な証拠がある。

[PDF形式でダウンロード \(2933K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Development of a GCN-based model to predict *in vitro* phototoxicity from the chemical structure and HOMO-LUMO gap

Yoshinobu Igarashi, Suyong Re, Ryosuke Kojima, Yasushi Okuno, Hiroshi ...

2023年 48巻 5号 p. 243-249

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.243>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

太陽光と薬剤の相互作用は、そのような薬剤を投与された患者の光毒性につながる可能性があります。光毒性評価は世界的に規制要件であり、創薬の初期段階における主な毒性スクリーニングの1つである。このような段階での毒性評価には、主にインシリコ-インビトロアプローチが利用されてきました。光毒性の定量的構造活性相関 (QSAR) モデルはいくつか開発されているが、光毒性を評価するための *in silico* 技術は十分に確立されていない。本研究では、化学構造とその派生情報から *in vitro* の Neutral Red Uptake 光毒性試験結果を予測する人工知能 (AI) モデルの開発を試みました。kMoLは、グラフ畳み込みニューラルネットワーク (GCN) アプローチを採用しており、指定された化学構造のデータを学習することができます。また、統合勾配 (IG) 法を採用しており、ポジティブな結果に寄与した部分構造を視覚的に表示することができます。このAIモデルの構築には、化学構造のみをベースとし、記述子や量子化学計算から得られる HOMO-LUMO ギャップを加えました。その結果、化学構造と HOMO-LUMO ギャップの組み合わせにより、F1スコア 0.857 という高い識別性能を持つ AI モデルを構築することができました。さらに、本AIモデルは、IG法を用いて光毒性に関わる部分構造を可視化することができました。本AIモデルは、毒性スクリーニング手法として応用可能であり、医薬品開発の生産性を向上させることが期待される。

PDF形式でダウンロード (983K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Construction of extended and functional bile canaliculi using long-term sandwich-cultured cryopreserved human hepatocytes and the application of hepatocytes for predicting the biliary excretion of pharmaceutical and food-related compounds

Takashi Kitaguchi, Shinichiro Horiuchi, Yukie Kuroda, Katsutoshi Ohno, ...

2023年 48巻 5号 p. 251-261

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.251>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

医薬品や食品関連化合物の胆汁排泄は、ヒトにおける薬物動態や毒性を評価する上で重要な因子であり、ヒト胆汁排泄の予測性の高いin vitro法が求められている。我々は、凍結保存したヒト肝細胞を用いて、拡張した機能的な胆道管を作製する簡便なin vitro培養法を開発した。肝細胞および胆管腔による化合物の取り込みを評価し、胆汁排泄指数（BEI）を算出した。培養21日後、2種類の蛍光基質の取り込みにより、拡張した機能的な胆管腔の存在が確認された。タウロコール酸-d4、ロスバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、バルサルタン、オルメサルタン、トポテカンで陽性BEIが観察された（胆汁分泌の報告あり）。

(ヒトで胆汁分泌が報告されている化合物)では、BEIに差は見られなかったが、サリチル酸(非胆汁分泌の化合物)では、BEIに差は見られなかった。さらに、特異的な構造を持ち、胆汁性トランスポーターの関与が報告されている食品関連化合物21種のうち8種がBEIを陽性とした。開発したin vitroシステムは、機能的な胆管様構造を特徴とし、医薬品や食品関連化合物の胆汁性排泄の予測に応用できる可能性が示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(1500K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Oxidative stress and cellular toxicity induced by dihydropyrazine: a comparative study with other Maillard reaction products

Yuu Miyauchi, Haruna Koba, Madoka Sawai, Hisao Kansui, Shinji Takechi

2023年 48巻 5号 p. 263-272

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.263>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

糖化産物は、還元糖とタンパク質のアミノ基との非酵素的反応であるメイラード反応の際に生成され、加齢とともに体内に蓄積され、多くの疾患の原因となる。ここでは、D-グルコサミンや5-アミノレブリン酸が二量化することで生成する糖化産物であるジヒドロピラジン（DHP）に着目し、DHPが数種のラジカルを生成し、酸化ストレスを介して細胞毒性を誘導することを報告してきた。そこで、DHPを介した細胞毒性について理解を深めるため、DHPである3-hydro-2,2,5,6-tetramethylpyrazine（DHP-3）と、メイラード反応生成物の代表であるN ϵ -（carboxymethyl）-L-lysine（CML）とアクリルアミドを選び、その細胞毒性および酸化ストレスを引き起こす能力を中心に比較実験を行いました。細胞毒性の高い順にDHP-3、アクリルアミド、CMLとなり、LC50値はDHP-3（0.53mM）のみ算出できたことから、DHP-3は他のメイラード反応生成物に比べて毒性が高いことがわかった。しかし、その毒性は一般的な毒性化学物質と比較して著しく低いものであった。さらに、それらの細胞毒性アッセイの結果は、細胞内の活性酸素種の生成と酸化ストレス応答シグナルの活性化の結果と一致した。これらの結果から、メイラード反応生成物の急性毒性は酸化ストレス誘導能と密接に関係しており、DHP-3はメイラード反応生成物の中でも特に強い酸化ストレス誘導能を持つため、高い細胞毒性を示すことがわかった。また、複数のメイラード反応生成物を比較する包括的な解析が、その複雑で多様な毒性を解明するために有効であることを示しました。

[PDF形式でダウンロード \(1906K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Oxidative stress-induced TET1 upregulation mediates active DNA demethylation in human gastric epithelial cells

Mengna Zuo, Jianing He, Qianxi Yin, Xiaoying He, Ying Liu, Yang Liu, J ...

2023年 48巻 5号 p. 273-283

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.273>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

胃腸（GI）管は外部環境の影響を受けやすく、酸化ストレスにさらされます。GI障害の多様性は、部分的に酸化ストレスに起因している可能性があります。しかし、酸化ストレスが引き起こすGI病変のメカニズムは明らかではありません。本研究では、ヒト胃上皮細胞（hGECs）を過酸化水素（H₂O₂）で処理し、酸化ストレスを測定した。これらの細胞において、いくつかの抗酸化酵素のレベル、増殖、核DNA損傷、アポトーシス、テン-イレブン転座（TET）の発現、DNAメチル化のレベルに対する酸化ストレスの影響を測定した。その結果、H₂O₂処理により酸化ストレスが生じ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、カタラーゼ（CAT）、マロンジアルデヒド（MDA）のレベルが上昇し、グルタチオン（GSH）のレベルが低下し、増殖が阻害され、核DNA損傷とアポトーシスが起これ、TET1遺伝子の発現が上昇し、最終的にhGECのDNA脱メチル化が活発になることが示されました。本研究では、酸化ストレスがhGECsにおいて活発なDNAの脱メチル化を誘導するメカニズムを提示した。TET阻害剤により、酸化ストレスによるDNAの脱メチル化を回復させ、GI細胞の悪性化を抑制できる可能性があることを提案する。

PDF形式でダウンロード (3042K)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Simulation-based risk assessment for the leakage of toxic substances in a chemical plant and the effects on the human body: ethanol as a working model

Akio Horiguchi, Satoshi Numazawa

2023年 48巻 5号 p. 285-298

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.285>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

化学工場では、さまざまな有害物質を取り扱う必要があります。このようなプラントの安全を確保するためには、広範囲かつ精度の高いリスク評価を行う必要がある。本研究では、柔軟かつ高精度なリスク評価を可能にする手法の開発を目指した。2つの異なるシミュレーションツールを組み合わせ、有毒ガスの漏洩・拡散現象や人体への影響を再現しました。有毒ガス漏洩後の大気拡散は、数値流体力学（CFD）によりシミュレーションしました。

人の動線を想定し、生理的薬物動態（PBPK）モデルにより有毒ガスの吸収とその後の代謝を計算した。これにより、有害物質の血中濃度の経時変化をシミュレーションし、有害ガスが人体に及ぼす影響を評価しました。本研究では、毒性ガスとしてエタノールを選択しました。想定シナリオに基づき、漏洩したエタノールガスの拡散をCFDで計算した結果、エタノールガスの濃度が風速、人の位置、経過時間によって大きく変化することが確認されました。また、PBPKモデルの結果、エタノールの最大血中濃度は161mol/Lと、エタノール中毒（10,900mol/L）と比較して十分に低いことがわかりました。これらの結果から、人体への影響は比較的軽く、安全に避難ができることが示唆されました。従来のリスク評価手法に比べ、個人差、活動状況、保護具の使用という複数のシナリオを想定したリスク評価が可能となりました。

[PDF形式でダウンロード \(3787K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

The mechanism of monobutyl phthalate-induced ferroptosis via TNF/IL6/STAT3 signal pathway in TM-3 cells

Xiaoying Guo, Yu Hao, Huiying Ma, Hai Li, Liping Li, Fengmei Yan, Jing ...

2023年 48巻 5号 p. 299-310

発行日: 2023年

公開日: 2023/05/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.299>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

環境ホルモンとして知られるフタル酸モノブチル（MBP）は、活性酸素の蓄積、精子破壊、生殖器障害などの報告を受けています。しかし、MBPによる生殖器障害の具体的なメカニズムは未だ不明である。フェロプトーシスは、非アポトーシス的で制御された酸化損傷に関連する細胞死であり、通常、活性酸素種と脂質過酸化に関連している。本研究では、生殖器障害におけるMBP誘発フェロプトーシスのメカニズムを評価するために、バイオインフォマティクス解析と実験検証を行った。バイオインフォマティクス解析の結果、インターロイキン6（IL-6）遺伝子とシグナルトランスデューサーおよび転写活性化因子3（STAT3）遺伝子は、炎症を制御する腫瘍壊死因子（TNF）シグナル伝達経路に関与していると考えられる。実験では、MBPによるフェロプトーシスにおけるIL6とSTAT3の意義が検証された。ウェスタンブロットングおよび定量的リアルタイムPCRにより、Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member4（ACSL4）、Tumor necrosis factor- α （TNF- α ）、IL6、STAT3はMBP処理により上昇したが、Glutathione peroxidase 4は著しく低下していた。IL6/STAT3の参加を確認するため、フェロプトーシス阻害剤Ferrastain-1（Fer-1）とIL6/STAT3経路阻害剤Angoloneを添加しました。結論として、MBPはTNF/IL6/STATシグナル経路を通じてTM3細胞のフェロプトーシスを誘導し、脂質過酸化と鉄代謝物分解をもたらし、男性生殖器にダメージを与えることを見出した。

[PDF形式でダウンロード \(3164K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

DeepL translation / AEIC trial