

# 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](#)

## 48 巻, 6 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

#### Evaluation of neurotoxicity of anticancer drugs using nematode *Caenorhabditis elegans* as a model organism

Yuko Sakaguchi, Marin Mizukami, Yamashiro Hiroka, Kayuko Miyasaka, Kyo ...

2023 年 48 巻 6 号 p. 311-321

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.311>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

オキサリプラチン (L-OHP)、シスプラチン (CDDP)、微小管阻害剤であるパクリタキセル (PTX)、ビンクリスチン (VCR) などの白金系薬剤が、化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) と関連することはよく知られている。本研究では、L-OHP、CDDP、PTX、VCRによって誘発される神経障害の特徴を調べ、比較することにより、線虫 (*C. elegans*) がヒトCIPNのモデル生物として役立つかどうかを検討した。線虫は線虫増殖培地プレート上で培養し、ゲル濾過により同期化したL1幼虫を用いた。その後、バイオアッセイを行い、運動性を調べた。運動性試験では、2時間、24時間、48時間の曝露を行い、各曝露時間および曝露終了後24時間における時間依存的効果を測定した。その結果、L-OHPとCDDPはある濃度以上で濃度依存的な効果を示し、PTXとVCRは濃度依存的な負の効果を示した。L-OHP、PTX、VCRで処理したワムシは、曝露を中止すると運動性が回復した。しかし、CDDPは24時間後でも運動性を低下させる傾向があった。L-OHPは2時間後に運動性を低下させたが、24時間後には回復した。本研究の結果から、線虫はヒトで観察される神経障害に類似した特徴を示すことが示唆され、この生物はヒトCIPNを研究するモデルとして適していることが示された。

[PDF形式でダウンロード \(3292K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Early detection of hepatocarcinogens in rats by immunohistochemistry of $\gamma$ -H2AX

Takeshi Toyoda, Mizuki Sone, Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Jun-ic ...

2023年 48巻 6号 p. 323-332

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.323>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

われわれは、DNA損傷のマーカーとして知られる  $\gamma$ -H2AXの免疫組織化学的解析を用いて、膀胱発がん物質の高感度かつ特異的な早期検出法を開発した。 $\gamma$ -H2AXを肝発がん物質の早期検出のバイオマーカーとして応用する可能性を検討するため、複数の異なる化学物質で28日間処理したラットの肝臓における  $\gamma$ -H2AX形成を調べた。6週齢の雄性F344ラットに5種類の肝発癌物質を28日間経口投与した：N-ニトロソジエチルアミン（DEN）、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、1,4-ジオキサン（DO）、3,3'-ジメチルベンジジン二塩酸塩、チオアセトアミド（TAA）の5種類の肝発癌物質、または4-クロロ-o-フェニレンジアミンとN-エチル-N-ニトロソウレアの2種類の非肝発癌物質を28日間経口投与した。治療期間終了後、 $\gamma$ -H2AXとKi67の免疫組織化学検査とDNA修復関連遺伝子の発現解析を行った。 $\gamma$ -H2AX陽性肝細胞の有意な増加がRad51 mRNA発現のアップレギュレーションとともに5種類の肝発癌性物質のうち3種類（DEN、DO、TAA）によって誘導されたが、他の2種類の肝発癌性物質と2種類の非肝発癌性物質では変化は認められなかった。非遺伝毒性肝発癌物質であるTAAで処理したラットでは、Brip1、Xrcc5、Lig4のアップレギュレーションを伴うKi67発現の有意な増加が観察されたことから、直接的なDNA損傷と細胞複製ストレスによる二次的なDNA損傷の両方が  $\gamma$ -H2AX形成に関連している可能性が示唆された。これらの結果から、 $\gamma$ -H2AX免疫染色は肝発癌物質の早期発見に有用である可能性が示唆されるが、より多くの化学物質の影響を調べる必要がある。また感度を高めるために  $\gamma$ -H2AX免疫染色を他のマーカーと組み合わせるべきかどうかを検討する必要がある。ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた  $\gamma$ -H2AX免疫染色は、既存の28日間反復投与毒性試験に容易に組み込むことができ、この方法のさらなる改良が期待される。

PDF形式でダウンロード (2447K)

HTML形式で全画面表示

## Original Article

## Human gut microbiota influences drug-metabolizing enzyme hepatic Cyp3a: A human flora-associated mice study

Masao Togao, Takashi Kurakawa, Shinnosuke Tajima, Gaku Wagai, Yuki Oht ...

2023年 48巻 6号 p. 333-343

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.333>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

いくつかの研究から、腸内細菌叢が肝薬物代謝酵素チトクロームP450 (Cyp) に影響を及ぼすことが明らかにされている。我々は、腸内細菌叢の個体差がCYP活性に寄与している可能性があるかと仮定した。ヒト叢関連 (HFA) マウスは、ヒトの糞便を用いて無菌マウスから樹立され、ヒト腸内細菌叢が宿主に及ぼす影響を調べるためにしばしば用いられる。本研究では、健常人2名の糞便を用いて2群のHFAマウスを作製した。そして、健常人の腸内細菌叢が肝Cyp活性に及ぼす影響を解析するために、腸内細菌叢の組成と肝Cyp活性を比較した。UniFrac距離に基づく主座標分析により、腸内細菌叢と糞便微生物叢の組成を調べたところ、両群間に明らかな差異が認められた。肝Cypは、Cyp3a活性とCyp3a11遺伝子の発現に顕著な差が、レシピエント群間で観察された。Cyp2cおよびCyp1a活性はレシピエント群間で差はなく、レシピエントでは無菌マウスよりも酵素活性が有意に低かった。これらの結果は、ヒト腸内細菌叢が肝Cyp活性に影響を及ぼすことを示している。特に、ヒト腸内細菌叢組成の違いは、Cyp3a11遺伝子の発現調節を介してCyp3a活性に顕著な影響を及ぼす。したがって、ヒト腸内細菌叢の個体差は、多くの薬物代謝に影響を与え、薬効や毒性につながる可能性がある。

PDF形式でダウンロード (3487K)

HTML形式で全画面表示

## Original Article

### Propofol improves ischemia reperfusion-induced liver fibrosis by regulating lncRNA HOXA11-AS

Jia Luo, Jitong Liu, Yan Mou, Feng Luo, Qian Liao, Yongqiong Liao

2023年 48巻 6号 p. 345-354

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.345>

ジャーナル   フリー   HTML

抄録を非表示にする

肝虚血再灌流 (IR) 傷害は、肝星状細胞 (HSC) の活性化と肝線維化を誘導する。プロポフォル (PRO) は、肝虚血再灌流障害に対して正の保護効果を有する。我々は、IR誘発肝線維化におけるPROの機能と機序を調べることを目的とした。肝臓IRモデルマウスを樹立した。肝組織の病理学的変化を評価するために、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を用いた。肝線維化の評価にはマッソン染色を用いた。 $\alpha$ -SMAの発現レベルは免疫組織化学的 (IHC) 法で測定した。lncRNA HOXA11-AS (HOXA11-AS)、PTBP1、HDAC4、 $\alpha$ -SMA、COL1A1およびフィブロネクチンの発現は、qRT-PCRまたはウェスタンブロットで検査した。市販のキットは血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 濃度を検出した。酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) では、TNF- $\alpha$  とIL-6の濃度を測定した。HOXA11-AS、PTBP1、HDAC4間の結合関係は、RNA免疫沈降法 (RIP) によって検証された。その結果、PROはIR誘発マウスの肝線維化と炎症を緩和した。PROは、HOXA11-AS、PTBP1、HDAC4の発現レベルを減少させた。さらに、HOXA11-ASの過剰発現は、IR誘発マウスにおける肝線維化に対するPROの保護効果を消失させた。HOXA11-ASはPTBP1と相互作用してHDAC4レベルを制御し、JS-1細胞での分解を防いだ。HDAC4のサイレンシングは、HOXA11-ASの過剰発現によるIR誘発マウスの線維化と炎症への制御を排除した。PROは、HDAC4を制御するHOXA11-ASの発現を阻害し、それによってIRによって誘発された肝線維化と炎症に影響を与えた。PROは、HOXA11-AS/PTBP1/HDAC4軸を制御することにより、虚血再灌流により誘発されたマウスの肝線維症に保護的な役割を果たすことが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(7019K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Proteasome and p62/SQSTM1 are involved in methylmercury toxicity mitigation in mouse embryonic fibroblast cells

Yasukazu Takanezawa, Ryosuke Nakamura, Yuka Ohshiro, Shimpei Uraguchi, ...

2023年 48巻 6号 p. 355-361

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.355>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

[抄録を非表示にする](#)

環境汚染物質の一つであるメチル水銀 (MeHg) は、細胞機能を破壊し、障害する。MeHgは様々な細胞タンパク質に結合し、機能障害やミスフォールディングを引き起こすが、これらはMeHg毒性の根本的な原因と考えられている。SQSTM1とも呼ばれるp62タンパク質は、ユビキチン結合タンパク質であり、ユビキチン化された基質をオートファジーの対象とし、MeHg毒性を改善する上で重要な役割を果たしている。しかし、これらの分解系がMeHg毒性を緩和する上でどのような役割を果たしているかは、まだ不明である。ここでは、プロテアソーム阻害剤MG132がMeHg毒性に及ぼす影響を調べるとともに、p62KOマウス胚線維芽細胞 (MEF) を用いて、MG132とMeHgの共処理による毒性を、細胞生存率、免疫プロットティング、mRNAレベル、免疫蛍光、および水銀含量の分析によって調べた。プロテアソーム阻害剤MG132は、MEFの細胞内水銀濃度を低下させながら、MeHgによる細胞毒性を増強した。MG132とMeHgの共処理は、p62とユビキチン化タンパク質のレベルを著しく増加させた。さらに、MG132とMeHgの共処理は、野生型MEFに比べてp62KO MEFの生存率を低下させた。この結果は、プロテアソームがMeHgの細胞毒性の軽減に関与していること、一方p62は、MeHgによって誘導されたユビキチン化タンパク質をプロテアソームへ輸送し、オートファジーにおいても重要な役割を果たしている可能性を示唆している。これらの結果を総合すると、p62、プロテアソーム、オートファジーがMeHg毒性に対する細胞保護に不可欠であることが示唆される。

[PDF形式でダウンロード \(1745K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

## Original Article

## Evaluation of MTT reducers and strongly colored substances in the Short Time Exposure test method for assessing eye irritation potential

Takayuki Abo, Yuuki Deguchi, Takuo Yuki, Yutaka Takahashi, Masaaki Miy ...

2023年 48巻 6号 p. 363-374

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.363>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

短時間暴露 (STE) 試験は、3-(4,5-di-methylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)アッセイを用いて眼刺激性を評価する。MTTアッセイは、MTTを直接還元する物質 (すなわち、MTT還元剤) や、強い色のために吸光度を妨害する物質 (すなわち、強着色物質) によっては、結果を過小予測する可能性がある。先行研究に基づき、25物質をMTT還元物質として選択した。このうち13物質は、STE試験条件の5%希釈 (5%MTT還元剤) でMTT還元剤になると予想された。そして、これら13の物質について、直接MTT還元による結果の妨害がないかどうかを調べる試験を行った。in vivoのデータに基づいて刺激性物質と分類された5% MTT還元物質は、STE試験によって刺激性物質と同定された。さらに、5%希釈では細胞生存率が低かったことから、直接的なMTT還元が起こっていないことが示唆された。次に、in vivoのデータに基づいて非刺激性物質に分類された残りの5%MTT還元物質が、STE試験によって非刺激性物質であると同定された。次に、2つの強く着色した物質を調べた。1つはin vivoデータに基づいて刺激性物質に分類され、STE試験によって刺激性物質であることが確認された。もう1つはSTEテストで非刺激性物質に分類された。さらに、MTTを含まない培地を用いて評価したところ、正しく非刺激性であった。結論として、STEテストは、MTT還元剤や強い着色物質に対する予測不足という欠点がなく、眼刺激性の評価に有用である。

[PDF形式でダウンロード \(928K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

## Retraction

### Retraction: *In utero*-exposed di(*n*-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats

Masaya Motohashi, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Yuya Okayama, Norio ...

2023 年 48 巻 6 号 p. R1-

発行日: 2023年

公開日: 2023/06/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.R1>

ジャーナル フリー

抄録を非表示にする

## Editor's Announcement

### *In utero*-exposed di(*n*-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats

Masaya Motohashi, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Yuya Okayama, Norio Kansaku, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Masao Asari, Shin Wakui

(*The Journal of Toxicological Sciences*, 41, 195-206, 2016)

私は、Journal of Toxicological Sciences誌の編集長として、主に無視できない規模の不適切なオーサーシップに起因する深刻な懸念を抱いたため、上記論文を撤回しました。

この論文に不適切なオーサーシップがあることが私の目に留まり、この点を確認するために共著者に連絡を取った。その結果、彼らの大半が共著者としての記載を不適切と考えていることがわかった。また、大多数が本論文の撤回に同意した。

これらの事実は、この論文に懸念を抱かせるものである。研究コミュニティの整合性を保つという観点から、このような論文は直ちに撤回されるべきだと私は思った。

そこで、この論文に関する私の懸念の概要を、筆頭著者である涌井伸博士に送った。また、この件について彼とオンライン・インタビューを行った。私は涌井博士に、無視できない規模の不適切なオーサーシップは、この論文に懸念を抱かせる深刻な問題であることを伝えた。

私はこのエディター・アナウンスメントの草稿を作成し、涌井博士に送り、校閲を仰いだ。涌井氏は撤回に同意されませんでした。私は研究社会の健全性を維持する立場から、この措置をとることにしました。

この問題への対応については、Fundamental Toxicological Sciences誌の姉妹誌であるFundamental Toxicological Sciences誌の編集長である長沼昭博士と調整した。

の姉妹誌であるFundamental Toxicological Sciencesの編集長である長沼昭先生と対応を調整しました。

Toshiyuki Kaji, Ph.D.

Editor-in-Chief

The Journal of Toxicological Sciences

[PDF形式でダウンロード \(586K\)](#)

---

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)