

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, 7 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

In vivo analysis of acute electropharmacological effects of proton pump inhibitors using halothane-anesthetized dogs: a translational study of cardiovascular adverse events

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

2023 年 48 巻 7 号 p. 375-385

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.375>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の長期使用は、臨床的には低マグネシウム血症を誘発し、QTインターバル延長や致死的な心室性不整脈のリスクを高めることが知られている。これらの情報間のギャップを埋めるために、代表的なPPIであるオメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールをハロタン麻酔したイヌ (各薬剤ともn=6) を用いて、亜~超治療量 (0.05、0.5、5mg/kg/10分) の急性心行動態および電気生理学的影響を評価した。オメプラゾールとランソプラゾールの低用量と中用量は心拍数、心拍出量、心室収縮を増加させるか増加させる傾向があったが、高用量は停滞し減少させた。一方、低用量および中用量のオメプラゾールおよびランソプラゾールは、総末梢血管抵抗を減少させたが、高用量では停滞し増加させた。ラベプラゾールは投与量に関連して平均血圧を低下させ、さらにその高用量は心拍数を低下させ、心室収縮力を低下させる傾向があった。一方、オメプラゾールはQRS幅を延長させた。オメプラゾールとランソプラゾールはQT間隔とQTcVを延長する傾向があり、ラベプラゾールは用量に関連して軽度ではあるが有意に延長した。

各PPIの高用量は心室の有効不応期を延長した。オメプラゾールは終末再分極期間を短縮したが、ランソプラゾールとラベプラゾールはほとんど変化しなかった。したがって、心室再分極予備能が低下している患者にはPPIを慎重に投与すべきである。

[PDF形式でダウンロード \(2958K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Corilagin attenuates morphine-induced BV2 microglial activation and inflammation via regulating TLR2-mediated endoplasmic reticulum stress

Sen Guan, Fan Miao, Dongmei Wang, Jie Hu, Huimiao Wang

2023年 48巻 7号 p. 387-398

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.387>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

モルヒネによるミクログリアの活性化と神経炎症は、モルヒネ耐性の一因と考えられてきた。コリラギン (Cori) は強い抗炎症作用を示すことが報告されている。本研究の目的は、Coriがモルヒネ誘発の神経炎症とミクログリアの活性化を緩和するかどうか、またどのように緩和するかを調べることである。マウスBV-2細胞を、モルヒネ刺激 (200 μ M) の前に異なる濃度のCori (0.1、1、10 μ M) に暴露した。ミノサイクリン (10 μ M) は陽性対照として作用した。細胞生存率は、CCK-8アッセイとトリパンプルーアッセイで測定した。炎症性サイトカインのレベルはELISAを用いて測定した。IBA-1レベルは免疫蛍光法で調べた。TLR2の発現レベルは、定量的リアルタイムPCRとウェスタンブロットで調べた。対応するタンパク質の発現レベルはウェスタンブロットで測定した。その結果、CoriはBV-2細胞に対して無毒性であったが、モルヒネによるIBA-1の発現、炎症性サイトカインの過剰産生、NLRP3インフラマソームと小胞体ストレス (ERS) の活性化、COX-2とiNOSのアップレギュレーションを大きく阻害することがわかった。TLR2はCoriによって負に制御され、ERSの活性化を促進した。CoriとTLR2タンパク質の親和性は分子ドッキングにより確認された。さらに、TLR2の過剰発現やERSのアゴニストであるTunicamycin (TM) は、上記のようなBV-2細胞におけるモルヒネ誘発の神経炎症およびミクログリアの活性化に対するCoriの抑制効果を部分的に消失させた。以上のことから、Coriは、BV-2細胞において、TLR2を介したERSを阻害することにより、モルヒネによる神経炎症およびミクログリアの活性化を効果的に緩和し、モルヒネ耐性を克服するための新規薬剤となる可能性が示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(5406K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Preclinical *in vitro* evaluation of immune suppression induced by GYM329, Fc-engineered sweeping antibody

Yoshika Iwata, Hitoshi Katada, Momoko Okuda, Yoshiaki Doi, Tim Jang Ch ...

2023年 48巻 7号 p. 399-409

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.399](https://doi.org/10.2131/jts.48.399)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

抗体 (Ab) 治療の治療効力を向上させるために、Fc工学が一般的に用いられている。Fc γ RIIbは、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ (ITIM) を含む唯一の阻害性Fc γ Rであるため、Fc γ RIIbへの結合親和性を高めたFc改変Abは、臨床場面で免疫抑制をもたらす可能性がある。GYM329は、Fc γ RIIbへの親和性を高めた抗遅発性ミオスタチンFc-engineered Abであり、筋疾患患者の筋力改善が期待される。免疫複合体 (IC) によるFc γ RIIbの架橋は、ITIMのリン酸化をもたらす、B細胞における免疫活性化とアポトーシスを抑制する。我々は、ヒトおよびカニクイザル (cynomolgus-monkey : cyno) のin vitro免疫細胞を用いて、Fc γ RIIbとの結合親和性を高めたFc改変AbsのICがITIMのリン酸化やB細胞のアポトーシスを引き起こすかどうかをGYM329およびそのFcバリエーションAbsを用いて検討した。ヒトFc γ RIIbとの結合親和性を高めたGYM329のIC ($\times 5$) は、ITIMのリン酸化もB細胞のアポトーシスも誘導しなかった。GYM329に関しては、Fc γ RIIbは潜在ミオスタチンを掃引する小さなICのエンドサイトーシス受容体として働くはずであり、免疫抑制を防ぐためにはGYM329がITIMリン酸化もB細胞アポトーシスも誘導しないことが望ましい。一方、ヒトFc γ RIIbとの結合親和性を高めたAbであるmyo-HuCy2bのIC ($\times 4$) は、ITIMのリン酸化とB細胞のアポトーシスを誘導した。本研究の結果、Fc γ RIIbに対する結合親和性が同程度のFc-engineered Absでも、作用が異なることが示された。したがって、Fc γ RIIbの生物学的作用を十分に理解するためには、結合以外のFc γ Rが介在する免疫機能についても検討することが重要である。

[PDF形式でダウンロード \(2101K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effects of inhalation of multi-walled carbon nanotube (MWCNT) on respiratory syncytial virus (RSV) infection in mice

Aki Miyuchi, Toshi Akashi, Satoshi Yokota, Yuhji Taquahashi, Akihiko ...

2023年 48巻 7号 p. 411-420

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.48.411](https://doi.org/10.2131/jts.48.411)

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

ナノ材料の一種である多層カーボンナノチューブ (MWCNT) は、電池の電極や複合材料などに広く利用されているが、生体内への蓄積に伴う悪影響については十分に検討されていない。MWCNTは、アスベスト繊維に類似した分子を持つ繊維状物質であり、呼吸器系への影響が懸念されている。本研究では、これまでに開発されたナノ材料吸入暴露法を用いてマウスを暴露し、リスク評価を行った。肺負荷試験による肺での曝露量の定量化、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 感染による肺炎による悪化の評価、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症性サイトカインの測定を行った。その結果、肺負荷試験では、吸入量に応じて肺内のMWCNT量が増加した。RSV感染実験では、炎症や肺線維症の指標となるCCL3、CCL5、TGF- β がMWCNT曝露群で上昇した。組織学的検査では、MWCNT繊維を貪食する細胞が認められた。

これらの貪食細胞は、RSV感染からの回復期にも見られた。本研究では、MWCNTが約1ヶ月以上肺に残存することが判明し、繊維が呼吸器系に免疫学的影響を及ぼし続ける可能性が示唆された。さらに、吸入暴露法を用いることで、肺葉全体へのナノ材料の暴露が可能となり、呼吸器系への影響をより詳細に評価することができた。

[PDF形式でダウンロード \(4861K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Organophosphate agent action at the fatty acid amide hydrolase enhancing anandamide-induced apoptosis in NG108-15 cells

Takehito Terajima, Hirofumi Inoue, Kenji Shimomura, Fuki Iwasaki, Aya ...

2023年 48巻 7号 p. 421-428

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.421>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

有機リン剤 (OP剤) は、農作物保護や公衆衛生のために世界中で大量に使用され続けており、そのため人体への影響が懸念されている。抗コリンエステラーゼとしてのOP剤は、エンドカンナビノイド (EC) -ヒドロラーゼ、すなわち脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH) およびモノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) にも作用し、思春期の雄ラットにおいてADHD様行動を含む予期せぬ悪影響を明らかにした。本研究では、EC-ヒドロラーゼを阻害するOP化合物がEC-シグナル伝達系を調節し、神経細胞におけるアポトーシスを誘発するという仮説を検討した。OPプローブとしてオクチルホスホノフルオリド酸エチル (EOPF) は、無傷のNG108-15細胞において、MAGLよりもFAAHに優先的に作用した。内因性FAAH基質であるアナンダミド (AEA) は濃度依存的に細胞毒性を示すが、内因性MAGL基質である2-アラキドノイルグリセロールは今回調べた濃度では効果を示さない。EOPF前処理はAEA誘発細胞毒性を著しく増強する。興味深いことに、カンナビノイド受容体遮断薬AM251はAEA誘導細胞死を減少させるが、AM251はEOPF存在下での細胞死を防止しない。アポトーシスマーカーの評価 (カスパーゼとミトコンドリア膜電位) でも一貫した結果が示された。従って、EOPFによるFAAH阻害はAEA代謝を抑制し、蓄積した過剰なAEAはカンナビノイド受容体とミトコンドリアを介するアポトーシス経路の両方を過剰に刺激する。

[PDF形式でダウンロード \(1374K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Pathogenesis of selective damage of granule cell layer in cerebellum of rats exposed to methylmercury

Ke Du, Takashi Hirooka, Yu Sasaki, Akira Yasutake, Takato Hara, Chika ...

2023年 48巻 7号 p. 429-439

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.429>

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

小脳におけるメチル水銀の顆粒細胞選択的毒性は、水俣病の発症機序における未解決問題の一つである。ラットに塩化メチル水銀（10mg/kg/日）を5日間連続経口投与し、最終投与後1、7、14、21、28日目に脳を採取して小脳の組織学的検査を行った。その結果、メチル水銀は顆粒細胞層に顕著な変性変化を引き起こしたが、プルキンエ細胞層には起こらなかった。顆粒細胞層の生成変化は、メチル水銀投与後21日目以降に起こるアポトーシスを含む細胞死によるものであった。一方、細胞傷害性Tリンパ球とマクロファージが顆粒細胞層に浸潤していた。さらに、顆粒細胞はTNF- α の影響を受けやすい細胞タイプであることが示された。これらの結果を総合すると、メチル水銀は顆粒細胞に小規模な損傷を与え、顆粒細胞層への細胞傷害性Tリンパ球とマクロファージの浸潤を誘発し、顆粒細胞にアポトーシスを誘導する腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）を分泌することが示唆される。この連鎖は、顆粒細胞のメチル水銀に対する感受性、細胞傷害性Tリンパ球とマクロファージがTNF- α を合成・分泌する能力、顆粒細胞のTNF- α とメチル水銀に対する感受性に基づいて成立する。我々は、メチル水銀による小脳障害の病態を"炎症仮説"と呼ぶことを提案する。

[PDF形式でダウンロード \(3205K\)](#)[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)