

# 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, 8 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

### Review

#### Toxicological applications of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells: an updated review

Xiugong Gao, Jeffrey J. Yourick, Robert L. Sprando

2023 年 48 巻 8 号 p. 441-456

発行日: 2023年

公開日: 2023/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.441>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

ヒト初代肝細胞（PHHs）の肝毒性試験への応用は、供給量のばらつき、ドナーの少なさ、*in vitro*条件下での細胞の不安定性などにより、制限されてきた。そのため、機能的肝細胞の代替供給源が求められてきた。初期の*in vitro*肝毒性試験の多くは、肝細胞腫由来の細胞株を用いて行われた。これらの細胞株は、表現型の安定性や入手のしやすさという点で、PHHの限界のいくつかを克服している。しかし、薬物代謝機能がないなど、固有の限界に悩まされており、親薬物の毒性代謝物の形成が起こるような状況には不適當である。この10年間で、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来の肝細胞様細胞（HLC）を*in vitro*肝毒性モデルとして使用する研究コミュニティが急増している。HLCは、機能的な肝細胞の定義された再生可能な供給源という観点を提供する。さらに重要なことに、HLCは元のドナーの遺伝子型を維持し、ドナーの多様性を提供するため、患者特異的な毒性試験への新たな道を開くことになる。本総説では、まず様々な*in vitro*肝毒性モデルを紹介し、次にHLCとその肝毒性試験への応用に焦点を当て、最後にこの分野の今後の発展についての展望を述べる。

[PDF形式でダウンロード \(1174K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

### Original Article

## Cadmium induces chondroitin sulfate synthase 1 via protein kinase C $\alpha$ and elongates chondroitin/dermatan sulfate chains in cultured vascular endothelial cells

Takato Hara, Shogo Matsuura, Keita Aikawa, Misaki Shirai, Mai Yoshida, ...

2023年 48巻 8号 p. 457-467

発行日: 2023年

公開日: 2023/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.457>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

カドミウムは環境汚染物質であり、動脈硬化の危険因子である。動脈硬化内膜では、デルマタン硫酸鎖がLDLコレステロールの蓄積と酸化を促進する。血管内皮細胞で合成されるデルマタン硫酸プロテオグリカンの主要なタイプはビグリカンである。本研究では、培養ウシ大動脈内皮細胞を用いて、ビグリカン合成に対するカドミウムの影響を解析した。カドミウムはビグリカンのmRNAとコアタンパク質の発現を誘導しなかったが、ビグリカンのコンドロイチン/デルマタン硫酸鎖を伸長した。コンドロイチン/デルマタン硫酸鎖の伸長酵素のうち、コンドロイチン硫酸合成酵素1(CHSY1)のmRNAとタンパク質の発現は、プロテインキナーゼC $\alpha$ に依存して、カドミウムにより用量および時間依存的に上昇した。この所見は、CHSY1依存的なビグリカンのコンドロイチン/デルマタン硫酸鎖の伸長が、カドミウムによる動脈硬化を悪化させる可能性を示唆している。

PDF形式でダウンロード (2990K)

HTML形式で全画面表示

### Original Article

## The protective effect of thiolutin on doxorubicin-induced H9c2 cardiomyocyte injury

Wenyuan Cai, Tingting Teng, Xiaoyan Wang, Baihong Li, Xin Gu, Yafeng Z ...

2023年 48巻 8号 p. 469-479

発行日: 2023年

公開日: 2023/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.469>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

ドキソルビシン (DOX) の使用は心毒性の一因となる可能性があり、その臨床応用は制限されている。チオルチン (THL) は、様々な生物学的活性において保護的な役割を果たすことが見出されているが、DOX誘発心毒性に対する作用はまだ解明されていない。H9c2心筋細胞における細胞生存率とTHLの半値最大阻害濃度を検出するために、Cell counting kit 8 assayを利用した。乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、アデノシン三リン酸 (ATP)、インターロイキン (IL) -18およびIL-1ベータ (IL-1 $\beta$ ) のレベルは、対応する検出キットを用いて測定し、フローサイトメトリーにより細胞のアポトーシス率を決定した。活性酸素種 (ROS) の蓄積は、免疫蛍光法またはフローサイトメトリーアッセイを用いて評価した。H9c2細胞におけるNLR family Pyrin domain 3 (NLRP3)、pro-Caspase1、cleaved-Caspase1、gasdermin D (GSDMD)、cleaved-GSDMD (GSDMD-N) のタンパク質レベルは、免疫プロテオミクスアッセイにより検出した。THL処理により、勾配依存的にH9c2細胞の生存率が低下した。

THL投与は、DOXによるH9c2細胞の増殖阻害、ATPの減少、LDH、IL-18、IL-1 $\beta$ の上昇、活性酸素の産生、NLRP3の活性化、およびインフラマソームが介在するパイロプトーシスを逆転させた。さらに、NLRP3をノックダウンすると、DOX処理したH9c2細胞におけるTHLの効果が顕著に消失した。この研究により、THLはH9c2心筋細胞におけるDOX誘発アポトーシス、酸化ストレス、パイロプトーシスを顕著に改善することが証明された。さらに、THLはDOXによって誘発されたH9c2細胞のNLRP3インフラマソームを効果的に不活性化した。これらの結果は、DOXの抗がん作用を補助し、患者の心臓を保護する有望な薬剤であることを明らかにした。

[PDF形式でダウンロード \(3740K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

## Letter

### Melatonin therapy reverses lead exposure-induced testicular damage in rats despite the lack of effect on serum testosterone levels

Marco A Gallegos-Reyes, Alejandro R Antaño-Martínez, Yolanda Alcaraz-C ...

2023年 48巻 8号 p. 481-486

発行日: 2023年

公開日: 2023/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.481>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

鉛 (Pb) 曝露は精巣障害と不妊を誘発する。本研究の目的は、ラットを用いて、抗酸化物質またはビタミンDとカルシウムの治療効果を分析・比較することである。ラットを28日間鉛に曝露し、その後、抗酸化剤 (メラトニン、シリマリン)、ビタミンDとカルシウム (VitDCa)、またはその組み合わせ (メラトニンまたはシリマリンとVitDCa) を28日間投与した。対照群には、無処置のラット (Pb曝露も治療もなし)、メラトニンまたはシリマリンのみに曝露したラット、曝露後治療を行わずにPbに曝露したラットが含まれた。Pb曝露は精巣損傷を誘発し、血中鉛濃度 (BLL) を上昇させ、血清テストステロン濃度 (STL) を低下させた。鉛に曝露され28日間放置されたラットでは、精巣の病理学的変化が持続した。病理学的な精巣の損傷を回復させ、精子形成を回復させるのに最も効果的だった2つの治療法は、メラトニンとシリマリンであった。しかし、シリマリンとメラトニンの投与により、ラットの血清テストステロン値は有意に異なった。メラトニン治療では血清テストステロンが対照ラットより低いレベルまで低下したのに対し、シリマリンでは血清テストステロンが対照ラットより高いレベルまで上昇した。精巣の病理学的解析から、メラトニンは精子形成を促進し、血清テストステロン値の減少にもかかわらず、鉛曝露による変性変化を抑制することが明らかになった。この結果は、循環テストステロンが精子形成に重要な役割を果たしていない可能性を示唆している。これらの結果を総合すると、メラトニンとシリマリンが、男性生殖系における鉛曝露の毒性に対する有効な治療法であることが示唆される。

[PDF形式でダウンロード \(2803K\)](#) [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)