

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4件中1~4を表示しています

Review

Bridging toxicological properties of environmental chemicals between animals and humans using healthy organoid systems

Toshio Imai, Rikako Ishigamori, Mie Naruse, Masako Ochiai, Yoshiaki Ma ...

2024年 49巻 10号 p. 425-434

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.425>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

環境化学物質の安全性評価に、動物組織由来のオルガノイドやヒト人工多能性幹細胞を応用することが、ここ10年来導入されている。このアプローチの目的のひとつは、動物毒性学的研究の代替法を開発することであり、もうひとつは、各臓器・組織における化学物質の局所反応に注目することである。最も重要な目標のひとつは、動物とヒトの間で化学物質の毒性学的特性を橋渡しすることであり、*in vivo*における化学物質の吸収・分布・代謝・排泄特性における種差を除き、*in vitro*で動物とヒトの両方から得た健康なオルガノイドを用いて、同じ土俵で比較することができる。一般毒性学、発生毒性学、発がん性、変異原性など、環境化学物質の安全性評価へのオルガノイドシステムの応用について概説し、今後の展望として、動物とヒトの両方のオルガノイドを用いたブリッジング戦略を提案した。

[PDF形式でダウンロード \(5206K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

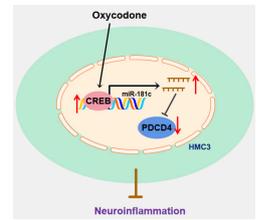
Oxycodone alleviates LPS-induced neuroinflammation by regulating the CREB/miR-181c/PDCD4 axis

QingYun Tan, Kai Zhang, QingDong Wang, Rongjia Zang

2024年 49 卷 10 号 p. 435-446

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

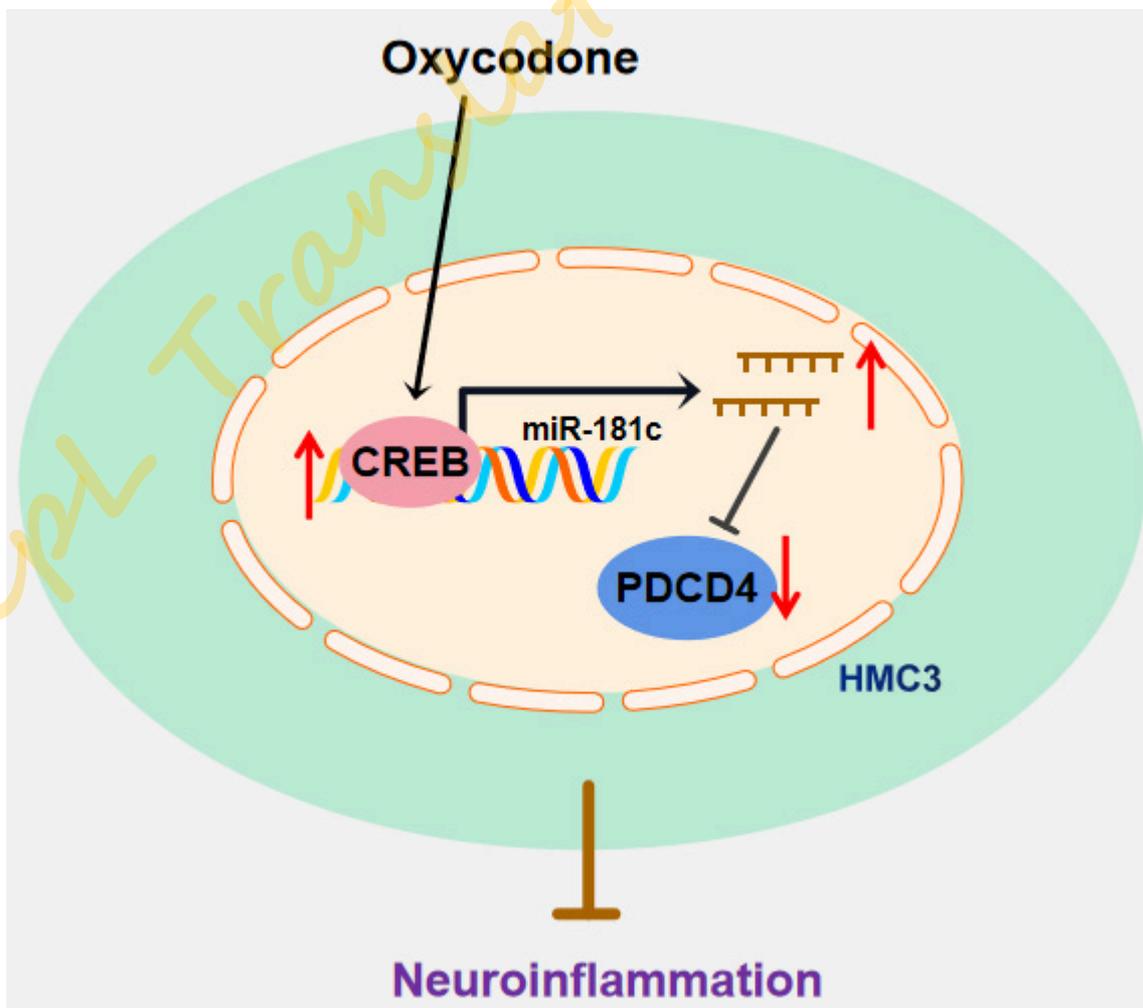
DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.435>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

背景 神経炎症は様々な神経疾患において重要な役割を果たしている。オキシコドンには抗炎症作用がある。本研究の目的は、ミクログリアにおけるリポ多糖（LPS）誘発神経炎症を制御するオキシコドンの効果を調べることである。方法 LPS誘導HMC3細胞にオキシコドン（2.5、5、10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を投与した。mRNAとタンパク質の発現をqRT-PCRとウェスタンブロッティングで調べた。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8レベルはELISAで評価した。細胞生存率の測定にはMTTアッセイを採用した。CREB、miR-181c、PDCD4間の相互作用は、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイ、ChIPおよび/またはRIPアッセイによって解析した。結果 オキシコドン投与はHMC3細胞のLPS誘発炎症を緩和し、p-CREBレベルを増加させたが、LPS処理細胞ではPDCD4とiNOSレベルを減少させた。メカニズム的には、オキシコドンはmiR-181cをアップレギュレートすることで、LPS誘発神経炎症を緩和した。さらに、CREBはMIR181Cプロモーターに直接結合することでmiR-181cの発現を促進し、miR-181cはPDCD4の3'UTRに直接結合することでPDCD4の発現を抑制した。予想通り、オキシコドンはCREB/miR-181c/PDCD4軸を制御することにより、LPS誘発神経炎症を緩和した。結論 オキシコドンは、CREB/miR-181c/PDCD4軸を制御することにより、ミクログリアにおけるLPS誘発神経炎症を軽減した。これらの知見は、オキシコドンが神経炎症を治療する可能性のある薬剤であることを証明し、そのメカニズムを解明した。



[Fullsize Image](#)[PDF形式でダウンロード \(5093K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Simultaneous analysis of caffeine and paraxanthine provides potentially useful indexes in the treatment of acute caffeine intoxication

Yoshitaka Yamazaki, Asuka Kaizaki-Mitsumoto, Mariko Sato, Yumiko Inoue ...

2024年 49巻 10号 p. 447-457

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.447>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

カフェイン（CFF）は摂取後効率的に吸収され、摂取したCFFの約80%がパラキサンチン（PXT）に代謝される。PXTはCFFの約2倍のアデノシン受容体拮抗作用を有するが、CFF中毒時の代謝物濃度を測定した報告はほとんどない。さらに、PXTに対する血液透析（HD）の有効性や、急性CFF中毒患者の治療戦略に寄与する指標を検討した研究はない。本研究では、CFF摂取情報および経過時間データを有する27症例について、CFFとPXT血中濃度、血液生化学データ、バイタルサインの関連を解析した。その結果、CFF中毒においてHDはPXTに対してCFFほど有効ではなかったが、PXT濃度が比較的高い症例（ $10 \mu\text{g/mL}$ 以上）ではHDが有効であった。CFFとPXTを同時に分析することで、CFF摂取からの経過時間と、摂取後長期間放置された場合に発症する可能性のある高CK血症のリスクを推定することが可能になる。したがって、CFFに加えてPXTを測定することで、CFF中毒の病態を理解し、急性CFF中毒の治療戦略を開発するために有用な情報が得られることが期待される。

[PDF形式でダウンロード \(1232K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Impact of variability of *in silico* and *in vitro* octanol/water partition coefficients of compounds on the input parameters and results of simplified human physiologically based pharmacokinetic models after virtual oral administrations

Koichiro Adachi, Tsubasa Sasaki, Atsuo Arai, Makiko Shimizu, Hiroshi Y ...

2024年 49巻 10号 p. 459-466

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.459>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

オクタノール/水分係数 P ($\log P$)は疎水性指標であり、化合物の薬物動態を決定する因子の一つである。インシリコソフトウェア、オープンケミストリーデータベース、およびin vitro液体クロマトグラフィーの保持因子から得られた $\log P$ 値は異なる場合があります。いくつかの化学物質（ボスカリド、エトキサゾール、ペルメトリン）では、in silico/in vitroの P 値に最大4桁の差がある。この研究では、ビスフェノールA、1,2-ジブロモベンゼン、テトラプロモビスフェノールA、トラゾドン、トリアゾラムとともに、これら3つの化合物の $\log P$ 値が、単純な生理学的薬物動態（PBPK）モデルの入力パラメータと出力血漿/肝濃度-時間プロファイルに及ぼす影響を評価することを目的とした。血中/血漿中濃度比（ $\sim 0.9 \sim 0.6$ ）は $\log P$ 値の変動にわずかに影響されたが、対数血漿中未結合画分値および肝-血漿分配係数（ $K_{p,h}$ ）はそれぞれ、 $\log P$ 値と逆相関および線形相関を示した（ $K_{p,h}$ は $\log P > 4$ の場合、 ~ 6.7 で安定）。 $\log P$ は、以前に確立された機械学習システムの入力パラメータの一つであった。その結果、得られた対数固有クリアランス値は、2 \sim 8の範囲の $\log P$ 値と相関していた。しかし、バイオアベイラビリティ、吸収速度定数、および分布容積は影響を受けなかった。PBPKモデルによる仮想経口投与後の血漿中および肝最大濃度ならびに濃度-時間曲線下面積は、エトキサゾールおよびペルメトリンなどin vitroでの $\log P$ 値が低い物質を除き、ほとんどが $\sim 0.5 \sim \sim 2$ 倍の範囲内であった。これらの結果から、in silicoの $\log P$ 値は一般的に薬物動態モデリングに適していることが示唆された。ただし、in vitroの $\log P$ 値が ~ 2 と低い化合物については注意が必要である。

[PDF形式でダウンロード \(2144K\)](#)

[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)