

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6件中1~6を表示しています

Original Article

Octanol/water partition coefficients estimated using retention times in reverse-phase liquid chromatography and calculated *in silico* as one of the determinant factors for pharmacokinetic parameter estimations of general chemical substances

Koichiro Adachi, Makiko Shimizu, Fumiaki Shono, Kimito Funatsu, Hirosh ...

2024年 49巻 4号 p. 127-137

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.49.127](https://doi.org/10.2131/jts.49.127)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

オクタノール/水分配係数P (logP) は疎水性の指標であり、膜透過性に影響するため経口投与物質の薬物動態を決定する因子の一つである。化学空間における化合物の多様性を示すために、物質の*in silico*化学記述子に基づいて、25のブロックからなる2次元データプロットが以前に提案された。逆相液体クロマトグラフィーの保持時間を用いて、約200種類の化学物質（化学空間の25ブロックすべてをカバーする試験化合物と参照化合物）のlogP値を実験的に推定し、これらの値をlogP値が確立された本物の参照化合物（経済協力開発機構テストガイドライン117で60種類の参照物質のうち17種類を入手可能）の値と比較した。4つの異なる移動相条件（pH 2、4、7、10、分子型）を用いて推定に成功した165化合物中140化合物のlogP値は、*in silico*パッケージのChemDrawとACD/Perceptaを用いて計算した値と有意な相関があった ($r > 0.72$)。化学的空間において真正化合物に近接する物質は、実験的に推定されたlogP値と*in silico*で推定されたlogP値が正確に相関していたが、真正物質からより遠い化合物の中には、*in silico*で推定されたlogP値よりも低い値を示すものがあった。これらの結果は、一般化学物質の薬物動態の重要な決定因子であるオクタノール/水分配係数の簡便かつ信頼性の高い推定を促進するために、より広範な化学的多様性と逆相液体クロマトグラフィーによるlogP値を有する真正標準物質を国際的な試験ガイダンスに追加する必要があることを示している。

[PDF形式でダウンロード \(1257K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Histological differences between the central and peripheral areas of the testes of busulfan-administered mice

Hidenobu Miyaso, Satoshi Yokota, Kousuke Suga, Yui Hashimoto, Céline K ...

2024年 49巻 4号 p. 139-149

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.139>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

ブスルファンは、ヒトおよび動物モデルにおいて、精巣の精細管に深刻なダメージを与え、生殖細胞を枯渇させることが知られている抗がん剤である。精巣動脈は、精管動脈と亀頭動脈とに吻合され、被膜動脈に分かれ、被膜動脈は求心動脈を生じ、さらに復古動脈を生じる。精巣組織の動脈血は、このような動脈血管の結果系によって、末梢から中枢へと順に供給される。抗がん剤は一般に血流を介して全身に分布し、精巣の部位によって動脈の走行や分布が異なることから、ブスルファンの効き目は精巣の部位、特に中枢と末梢で異なるという仮説を立てた。この研究では、C57BL/6J雄マウスにブスルファンを40mg/kg体重で腹腔内注射した。28日後、ブスルファンを投与したマウスでは、精管の直径は精巣の末梢部よりも中心部で有意に大きかった。また、精細管面積も中心部に比べて末梢部で有意に減少した。精細管あたりの生殖細胞数は、周辺部よりも中央部で有意に多かった。セルトリ細胞の核は末梢部では内腔に剥離していた。ライディッヒ細胞数は末梢部で有意に少なかった。これらのデータは、ブスルファン投与4週後において、精巣の中枢部と末梢部でブスルファンの効果が異なることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2157K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Comparison of the fecal bacterial microbiota in mice, rats, and pigs after oral administration of alpha-glycosyl isoquercitrin

Hong Liu, Ryo Inoue, Mihoko Koyanagi, Shim-mo Hayashi, Gen Watanabe, K ...

2024年 49巻 4号 p. 151-161

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.151>

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

α -グリコシルイソクエルシトリン (AGIQ) はイソクエルシトリンとそのグルコシル化誘導体からなり、抗炎症作用、抗酸化作用、抗癌作用など多くの生物活性を有する。しかし、AGIQの経口投与が腸内細菌叢組成に及ぼす影響については不明な点が多い。本研究の目的は、異なる投与群の動物の腸内細菌叢に対するAGIQの影響を評価することであった。雄ラットおよび雄マウスに、発がん性試験または慢性毒性試験において異なる用量のAGIQ (1.5%, 3%, 5% w/v) を食餌として投与した (rasH2マウス: 6ヵ月, Sprague-Dawleyラット: 12ヵ月)。雄のミニブタに100、300、1000mg/kg/日を28日間投与した。異なる動物種から糞便サンプルを採取し、16S-rRNA遺伝子配列決定法を用いて分析した。腸内細菌叢の α および β 多様性に有意な変化は観察されなかった。AGIQにตอบสนองする特徴的な細菌がそれぞれの動物種で同定され、興味深いことに、酪酸産生菌である*Kineothrix alysoides*が3種すべてで共通して検出されたことから、AGIQの生物活性に関連している可能性が示唆された。AGIQは、腸内細菌叢の多様性を変化させることなく、有益な酪酸産生常在菌の数を選択的に調節したことから、AGIQの食品への安全な使用がさらに支持された。

[PDF形式でダウンロード \(3181K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effective *in vitro* evaluation of the risk of histamine release related to valemestostat tosylate using MRGPRX2-expressing cells

Eri Hamamura-Yasuno, Junzo Kinoshita, Koichi Goto, Kazunori Fujimoto, ...

2024年 49巻 4号 p. 163-174

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.49.163](https://doi.org/10.2131/jts.49.163)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

マスト細胞に発現するMas-related G-protein共役型受容体X2 (MRGPRX2) は、薬剤誘発性の偽アレルギー反応と関連している。偽アレルギー反応には動物種による感受性の違いがあることはよく知られているが、非臨床試験で観察された偽アレルギー反応のヒトでのリスクを評価するプラットフォームは確立されていない。抗癌剤として開発されたバレメトスタット・トシル酸塩は、イヌを用いた非臨床試験においてヒスタミン放出を誘発した。今回の研究の目的は、イヌとヒトのMRGPRX2発現細胞を用いて、バレメトスタット・トシル酸塩によるヒスタミン放出の機序を明らかにし、ヒトにおける危険性を評価することであった。ヒトまたはイヌのMRGPRX2発現細胞を用いた実験では、バレメトスタットトシル酸塩はヒトおよびイヌのMRGPRX2の活性化を引き起こした。重要なことは、イヌMRGPRX2に対するEC50は、イヌでヒスタミン放出が観察されたCmax値と一致していたことである。さらに、ヒトMRGPRX2のEC50はイヌMRGPRX2のそれよりも約27倍高く、ヒスタミン放出活性の種差を示していた。臨床試験では、バレメトスタットトシル酸塩を投与された患者ではヒスタミン放出は観察されなかった。結論として、ヒトおよび動物のMRGPRX2発現細胞を用いた*in vitro*アッセイは、非臨床試験で観察されたヒスタミン放出のメカニズムを調べ、ヒトにおけるリスクを予測するための効果的なプラットフォームとなるであろう。

[PDF形式でダウンロード \(3001K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Reversible and monitorable nephrotoxicity in rats by the novel potent transcriptional enhanced associate domain (TEAD) inhibitor, K-975

Hironori Otsuki, Takeshi Uemori, Yohei Inai, Yui Suzuki, Tetsuro Araki ...

2024年 49巻 4号 p. 175-191

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.175>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

ヒッポ経路は、細胞や臓器の成長、発生、再生に重要な役割を果たしている。ヒッポ経路の転写活性化因子である Transcriptional enhanced associate domain (TEAD)は、転写コアクチベーターであるyes-associated protein (YAP)や転写コアクチベーターPDZ-binding motif (TAZ)と複合体を形成する。これらの過剰な活性化は悪性胸膜中皮腫 (MPM) などの発がんに関与することから、TEAD複合体の阻害はMPMに対する強力な抗がん活性が期待される。一方、YAPやTAZのコンディショナルノックアウトマウスでは、腎臓、肝臓、肺など様々な組織で異常所見を示すことが報告されている。本研究では、新規TEAD阻害剤であるK-975の全身毒性をラットで評価した。K-975をラットに1週間経口投与したところ、腎毒性を示唆する蛋白尿が観察された。電子顕微鏡観察により、K-975を300 mg/kg投与すると、糸球体ポドサイトの足突起の脱落が誘発された。2週間の回復期間後、足突起浸出を伴う蛋白尿は完全に回復した。尿検査および尿中バイオマーカー評価により、尿中アルブミン指数 (尿中アルブミン/尿中クレアチニン) がK-975による腎毒性を検出する最も感度の高いマーカーであることが示唆された。1週間の投与と2週間の回復期間を3サイクル繰り返した後、腎毒性は可逆的であったが、重度蛋白尿のラットでは不完全な可逆性が観察された。結論として、本研究により、K-975の経口投与により、ラットのポドサイト足突起の脱落による重篤な蛋白尿が誘発されることが明らかとなったが、この蛋白尿は可逆的であり、尿中アルブミン指標によりモニタリング可能であった。

PDF形式でダウンロード (3009K)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Transcriptome analysis of cultured human vascular endothelial cells after γ-ray irradiation and correlation analysis with ATP, ADP, and adenosine as secondary soluble factors

Tomoya Fujie, Miyabi Kobayashi, Lihito Ikeuchi, Tsuyoshi Nakano, Kazuk ...

2024年 49巻 4号 p. 193-208

発行日: 2024年

公開日: 2024/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.193>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

血管内皮細胞は血液成分と内皮下組織との間の障壁として機能し、血液凝固線溶系を制御している。電離放射線は一般的な物理的刺激物質であり、照射された細胞が、アデノシン5'-三リン酸 (ATP)、アデノシン5'-二リン酸 (ADP)、アデノシンなどの二次的な可溶性因子によって活性化されるプリン作動性受容体シグナル伝達を介して隣接細胞に影響を及ぼすバイスタンダー効果を誘導する。ヒト血管内皮EA.hy926細胞を培養し、 γ 線を照射するか、無毒性条件下でATP、ADP、アデノシンで処理した。RNA-seq、遺伝子オントロジー、階層的クラスタリング解析を行った。 γ 線照射後の血管内皮細胞で発現が異なる遺伝子のトランスクリプトーム解析から、 γ 線照射による遺伝子発現の変化はATPとADPを介することが示唆された。さらに、 γ 線照射後の血管内皮細胞では、血液凝固系と線溶系に関連するタンパク質の発現と活性がATPとADPによって二次的に制御されているようである。 γ 線照射による血液凝固・線溶系に関連する遺伝子発現の変化が、 γ 線照射による出血傾向の亢進に影響したのか、あるいは活性化された血液凝固系への負のフィードバックに影響したのかは不明である、本データは、 γ 線照射に伴う毒性は、血液凝固線溶系に関連する血管内皮細胞の機能障害に関与しており、この機能障害は、ATPおよびADPによって活性化されるプリン作動性受容体シグナル伝達を含むシグナル伝達によって媒介されることを示している。

[PDF形式でダウンロード \(2321K\)](#)

[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)