

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](#)

50 巻, 10 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

Characterization of the toxicological findings from 90-day and 2-year repeated-dose toxicity studies of pesticides in rats

Yu Harakawa, Minami Shibata, Hiroaki Suzuki, Naofumi Takahashi, Atsush ...

2025 年50 巻10 号 p. 523-546

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.523>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

ラットを用いた反復投与毒性試験 (RDT) は、農薬を含む化学物質のリスク評価において、その毒性学的特性を解明する上で極めて重要である。本研究では、農薬に関するラットRDT試験の結果を収集し、包括的に分析した。400件以上の試験に及ぶ350種以上の農薬について、ラットを用いた90日間および2年間のRDT/発がん性試験で観察された全ての毒性学的所見を、我々が確立した3段階分類システムを用いて1,092のエンドポイントに整理した。90日間試験と2年間試験の両方で、肝臓、腎臓、甲状腺、脾臓が主要な非腫瘍標的器官として特定された。2年間試験では、肝臓、甲状腺、精巣、子宮が主要な腫瘍標的器官であり、肝臓腫瘍と甲状腺腫瘍には顕著な性差が認められた。また、各試験における最低有害作用量 (LOAEL) で観察された所見も特定した。最後に、作用機序分類に基づく農薬クラス別の分析により、観察された毒性学的所見およびLOAEL値に対するクラス効果が示された。これらの結果を総合すると、今後の機序解明研究で評価すべき毒性学的エンドポイントに関する貴重な知見が得られ、各農薬クラスの安全性評価において考慮すべき事項が明らかとなった。

[PDF形式でダウンロード \(2419K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Successful multimodal treatment of venlafaxine overdose-induced catecholamine-refractory shock: a case report

Tomoaki Hayakawa, Akimasa Sanagawa, Kazuki Ohashi, Kazuki Kotoge, Ryoh ...

2025年50巻10号 p. 547-554

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.547>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

ベンラファキシンは、大うつ病性障害の治療に用いられた最初のセロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。その過剰摂取は心血管毒性を引き起こし、生命を脅かす心原性ショックを招く可能性がある。本症例では、ベンラファキシン過剰摂取による心原性ショックを発症した48歳女性を報告する。初期治療には胃洗浄、血液浄化療法、および心室補助装置の使用が含まれた。服用後12~24時間の血清ベンラファキシン濃度は21.4 $\mu\text{g/mL}$ であったが、1日後には11.0 $\mu\text{g/mL}$ 、2日後には8.4 $\mu\text{g/mL}$ に低下した。この血中濃度推移は二相性消失パターンを示した。ベンラファキシンによる心毒性に加え、患者はカテコールアミンに対する末梢血管反応性を示さなかった。特筆すべきは、この血管機能障害が心毒性効果よりも速やかに解消した点である。最終的に患者は後遺症なく精神科病棟へ転院した。ベンラファキシン過剰摂取による心毒性は報告されているが、末梢血管のカテコールアミン無反応性に関する報告は依然として不足している。ベンラファキシン過剰摂取による心原性ショックでは、左心室機能障害が生じると同時に末梢血管がカテコールアミンに反応しなくなる可能性がある。したがって、臨床状況に応じた体外式生命維持装置の迅速な導入とベンラファキシン多角的除去が患者の生存率向上に寄与しうる。

[PDF形式でダウンロード \(1287K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Spermidine alleviates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing apoptosis and inflammation through modulation of TLR4-mediated signaling

Yun Shen, Qinyi Shi, Ting Dai, Yi Cai, Mengting Sheng, Ying Qiu, Ming ...

2025年50巻10号 p. 555-567

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.555>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

敗血症関連急性腎障害（AKI）は、治療選択肢が限られている重大な臨床課題である。本研究では、敗血症関連AKIモデルを用いてスペルミジンの腎保護効果を検証した。in vitroでは、HK-2細胞にリポ多糖（LPS）を投与して炎症性損傷モデルを確立し、その後スペルミジン（25～100 μM）を処理した。in vivoでは、盲腸結紮穿孔（CLP）法による敗血症性AKIマウスモデルを用いた。主要な解析法として、CCK-8生存率アッセイ、フローサイトメトリーによるアポトーシス解析、ウエスタンブロットィング（アポトーシス関連タンパク質：Bcl-2/Bax/切断型カスパーゼ-9；TLR4/MyD88/TRAF6/p-p65）、ELISA（TNF-α/IL-6/IL-1β）、TUNEL染色、組織病理学的評価であり、スペルミジン投与量は25～100μM（細胞）および50mg/kg（マウス）であった。スペルミジン処理により腎組織病理学的損傷が有意に軽減され、血中尿素窒素、血清クレアチニン、好中球セラチナーゼ関連リポカリンなどの機能マーカーが改善された。スペルミジン投与は抗酸化酵素活性を回復させ、腎組織における脂質過酸化を減少させることで酸化ストレスを抑制した。スペルミジンは、アポトーシスマーカーおよびカスパーゼ活性化の減少によって証明されるように、LPS刺激を受けたHK-2細胞およびCLP損傷腎臓の両方でアポトーシスを抑制した。さらに、スペルミジンはTLR4/MyD88/NF-κBシグナル伝達軸の調節を通じて、全身性および腎内炎症性サイトカイン産生を抑制した。これらの知見は総合的に、スペルミジンがTLR4/MyD88/NF-κB経路の障害を介したアポトーシスと炎症の協調的抑制を通じて、敗血症誘発性急性腎障害（AKI）を軽減することを明らかにした。

PDF形式でダウンロード (9381K)

HTML形式で全画面表示

Letter

Activator protein-1 mediates blue light-induced phototoxicity in retinal pigment epithelial cells

Jae Rim Lee, Myeong Ryeo Kim, Kwang Won Jeong

2025年50巻10号 p. 569-576

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.569>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

加齢黄斑変性は視力喪失の主要な原因であり、網膜色素上皮におけるドルーゼの蓄積を特徴とする。ドルーゼの主要成分であるN-レチニリデン-N-レチニルエタノールアミン（A2E）は、青色光曝露により光毒性を誘導する。青色光がMAPK経路を活性化しアポトーシスを誘発することを踏まえ、本研究ではA2E負荷ARPE-19細胞における活性化タンパク質-1（AP-1）転写因子を介したシグナル伝達の役割を解明することを目的とした。RNAシーケンシングにより、UV応答経路とp53経路の有意な上調節が同定された。インシリコ解析によりJUNが主要な上流転写調節因子と予測され、実験的検証により青色光曝露時のJUNリン酸化増加とAP-1標的遺伝子発現の上昇が確認された。さらに青色光処理はBCL2を減少させBAXタンパク質レベルを増加させ、カスパーゼ活性化とPARP切断を介したアポトーシスを促進した（フローサイトメトリーでも確認）。これらの知見は、青色光がA2E処理済みARPE-19細胞においてJUNを介したアポトーシス誘導を引き起こし、これがAP-1を活性化する可能性を示唆している。本研究は、青色光による網膜損傷の分子メカニズムと、加齢黄斑変性進行への潜在的関与に関する新たな知見を提供する。

[PDF形式でダウンロード \(1593K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Research Letter

Dihydropyrazine activates the CAMKK2-AMPK-ULK1 signaling pathway in human hepatoma HepG2 cells

Madoka Sawai, Yuu Miyauchi, Hisao Kansui, Shinji Takechi

2025年50巻10号 p. 577-582

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.577>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

ジヒドロピラジン（DHP）は、生体内および食品中の非酵素的糖化反応によって生成される糖化中間体である。我々は以前、3-ヒドロ-2,2,5,6-テトラメチルピラジン（DHP-3）が小胞体（ER）ストレスを活性化し、オートファジーを阻害することを報告したが、オートファジー開始への影響は不明であった。本研究では、HepG2細胞におけるDHP-3のオートファジー開始経路への影響を検証した。DHP-3曝露は、オートファジー開始に必須なULK複合体の触媒サブユニットであるUNC-51様キナーゼ1（ULK1）の活性化を引き起こした。特に、ULK1の上流活性化因子であるAMPK活性化プロテインキナーゼ（AMPK）のリン酸化は、ADP/ATP比の対応する増加なしに増強された。AMPKを調節する上流キナーゼのうち、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼキナーゼ2（CAMKK2）のリン酸化は増加したが、肝臓キナーゼB1（LKB1）のリン酸化は変化しなかった。これらの知見は、DHP-3がCAMKK2-AMPK-ULK1シグナル伝達経路を活性化し、それによってオートファジーの開始を誘導することを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1145K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Research Letter

Expression profiles of purinergic P1 and P2 receptors in cultured bovine aortic endothelial cells, bovine aortic smooth muscle cells, and human vascular endothelial EA.hy926 cells

Lihito Ikeuchi, Takato Hara, Kazuki Kitabatake, Fumiaki Uchiumi, Chika ...

2025年50巻10号 p. 583-591

発行日: 2025年

公開日: 2025/10/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.583>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

プリン作動性シグナル伝達は、細胞外ヌクレオチドを介してP1およびP2受容体を活性化することにより、血管緊張、炎症、リモデリングを通じて血管生物学において重要な役割を果たす。しかし、一般的に使用される血管細胞モデルにおけるこれらの受容体の発現パターンは十分に解明されていない。本研究では、ウシ大動脈内皮細胞（BAECs）、ウシ大動脈平滑筋細胞（BASMCs）、ヒト血管内皮細胞EA.hy926におけるプリン作動性受容体の発現を調べた。BAECsでは、ADORA2A、ADORA2B、P2X4R、P2X7R、P2Y1R、P2Y2R、P2Y4R、P2Y6R、P2Y11Rが発現していたが、その他のプリン作動性受容体は発現していなかった。BASMCではADORA2A、ADORA2B、P2X4R、P2X5R、P2Y1R、P2Y2R、P2Y6R、P2Y11Rが発現していた。EA.hy926細胞ではADORA2A、ADORA2B、P2X4R、P2Y2R、P2Y6R、P2Y11Rが発現していた。これらの結果は、異なる細胞タイプ間でプリン作動性受容体の発現プロファイルが異なることを示した。BAECsは、一次ヒト血管内皮細胞と同様のプリン作動性受容体発現パターンを示し、BAECsが血管内皮細胞におけるプリン作動性シグナル伝達を研究するための適切なモデルであることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(883K\)](#)[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)