

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, 12 号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

Original Article

Coptisine improves sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis

Yu Zhang, Junjun Huang, Xiaoyan Ji, Ke Ren

2025 年50 巻12 号 p. 649-659

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.649>[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 (SA-AKI) は、高い罹患率と死亡率を特徴とする生命を脅かす合併症である。しかし、現在有効な薬理的治療法は存在しない。鉄依存性の細胞死であるフェロプトーシスは、SA-AKIの病態形成において重要な役割を果たす。黄連 (*Coptis chinensis*) 由来の天然イソキノリンアルカロイドであるコプチシンは、抗炎症作用と抗酸化作用を示しているが、SA-AKIにおけるその具体的な役割は解明されていない。本研究では、コプチシンがSA-AKIに対して示す保護効果とその基盤となるメカニズムを調査した。盲腸結紮穿孔 (CLP) マウスモデルを用いた本研究では、コプチシン投与により腎損傷と炎症が有意に軽減され、酸化ストレスが減少するとともに腎組織におけるフェロプトーシスが抑制されることが明らかになった。in vitro研究では、コプチシンがHK2細胞におけるLPS誘発性フェロプトーシス損傷を抑制することが示された。しかしながら、この保護効果はNrf2ノックダウンまたは鉄補充により逆転した。機序としては、コプチシンはNrf2およびGPX4の発現を上昇させ、その結果ROS、MDA、Fe²⁺ レベルを低下させると同時にGSH含有量を増加させた。総合的に、我々の知見はコプチシンがNrf2シグナル伝達経路の活性化を介したフェロプトーシスの抑制により敗血症誘発性急性腎障害を軽減することを示しており、SA-AKIに対する治療薬としての可能性を強調している。

[PDF形式でダウンロード \(4758K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effects of food restriction and sex hormonal intervention on alkaline phosphatase isoenzymes in serum, liver, bone and small intestine of rats

Aya Hasegawa-Izaki, Junya Morita, Yuka Kirihata, Natsuki Tanaka, Chihi ...

2025 年50 巻12 号 p. 661-675

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.661>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

食事摂取量減少がラットの血清および組織中のアルカリホスファターゼ (ALP) アイソザイム (ALP1、ALP2、さらに、性ホルモン効果を調べるため、自由摂食群の65%または45%の飼料量で4週間制限飼育した6週齢の雄雌スプルーグ・ドーリー系ラットの血清、肝臓、骨、小腸における各ALPアイソザイム (ALP1、ALP2、ALP3、ALP5) を分析した。さらに、性ホルモンによる影響を調べるため、卵巣摘出またはテストステロン投与を行った自由摂食の雌ラットにおいても、各ALPアイソザイムレベルを分析した。食事制限により以下の変化が認められた：雌では主に小腸由来の増加による血清ALP5値の上昇、両性で肝臓ALP1および小腸ALP5値の上昇（低栄養状態下での脂質吸収増強を目的としたこれらのALPアイソザイムレベルの代償的上昇）、雌では骨ALP3値の低下（骨形成抑制を反映すると考えられる）。性差に関しては、血清ALP2および肝臓ALP1レベルは雄で雌より高く、卵巣摘出またはテストステロン投与雌では雄に近い値へ移行した。これらの結果は、食物制限および性ホルモン介入がラットの血清および組織ALPアイソザイムレベルに影響を与えたことを示している。これらの知見は、毒性試験でしばしば観察されるラットにおける摂食量減少の影響や性差がALPに及ぼす作用を理解する上で有用な情報を提供し、試験化合物の影響を適切に評価するのに役立つ。

[PDF形式でダウンロード \(3817K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Lenvatinib induces diarrhea in rats by promoting intestinal barrier injury via targeting AQP4

Guanbao Long, Xin Li, Chaowen Xiao, Lu Tan, Changchun Cai

2025 年50 巻12 号 p. 677-690

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.677>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

本研究では、レンバチニブが腸管上皮バリア損傷を促進することで下痢の病態を誘導するかどうかを評価した。下痢モデル誘導のため、スプルーグ・ドーリー系ラットに0.2または2 mg/kgのレンバチニブを経口投与し、6日間連続投与した。下痢発生率を毎日モニタリングし、6日目にラットを屠殺した。レンバチニブ投与後3日目からラットに下痢症状が現れ始めたことが確認された。レンバチニブ (2 mg/kg) 投与ラットのほぼ全例でグレード3の下痢が認められた。レンバチニブ投与ラットの結腸組織では、腸絨毛構造の損傷と明らかな炎症細胞浸潤が認められた。レンバチニブはラットにおいて腸管損傷バイオマーカー (D-乳酸およびDAO) の血清中濃度を有意に上昇させた一方、タイトジャンクションタンパク質 (ZO-1、オクルディン、クラウディン-1) の結腸レベルを低下させた。in vitro 試験では、5 μ M以上のレンバチニブがヒト腸管上皮細胞株Caco-2の生存率を著しく低下させることが示された。レンバチニブはCaco-2細胞においてZO-1、オクルディン、クラウディン-1のレベルを抑制し、上皮間電気抵抗値を低下させ、傍細胞性透過性を上昇させた。機序的には、レンバチニブはAQP4を標的とし、その発現を阻害した。AQP4の過剰発現は、MLCK/p-MLC2シグナル伝達経路を阻害することで、Caco-2細胞におけるレンバチニブ誘発性腸管上皮バリア損傷を回復させた。総合すると、レンバチニブはAQP4の発現を低下させ、MLCK/p-MLC2シグナル伝達経路を活性化することで腸管バリアを破壊し、下痢を引き起こす。

[PDF形式でダウンロード \(3650K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Rodent-specific induction of cholestasis and cholangioma through the reduction of bile salt export pump by bardoxolone methyl

Hironori Otsuki, Tetsuro Araki, Atsuko Takami, Koji Inomata, Masanori ...

2025年50巻12号 p. 691-705

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.691>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

バルドキシロンメチル (別名CDDO-MeまたはRTA 402) は、Keap1-Nrf2経路を活性化することで推定糸球体濾過率を改善する新規治療薬であった。バルドキシロンメチルはオレアノール酸 (OA) 由来の合成トリテルペノイド化合物である。OAによる胆汁うっ滞は肝疾患の臨床治療では報告されていないが、マウスでは報告されている。胆汁うっ滞は一過性 (例: 妊娠中) である場合もあるが、慢性化することもあり、肝胆道癌の危険因子となる。したがって、薬物誘発性胆汁うっ滞のリスクとそのメカニズム (種間差を含む) を評価・理解することが重要である。我々はラットおよびサルにおける生体内肝胆道系、ならびにサンドイッチ培養肝細胞に対するバルドキシロンメチルの影響を評価した。

バルドキシロンメチルをラットとサルにそれぞれ26週間または52週間毎日投与した。その結果、バルドキシロンメチルはラットでは胆汁うっ滞および胆管腫の発生と関連したが、サルでは関連しなかった。バルドキシロンメチル処理したサンドイッチ培養肝細胞を用いたin vitro評価では、ラット肝細胞では胆汁うっ滞が観察されたが、サルまたはヒト肝細胞では観察されなかった。遺伝子発現解析により、ラット特異的な胆汁うっ滞はバルドキシロンメチル投与後の胆汁酸塩輸送ポンプ遺伝子発現の減少によって引き起こされることが示された。これらの結果は、バルドキシロンメチルが肝胆道系に及ぼす影響が動物種間、特に齧歯類と非齧歯類の間で異なることを強く示唆している。結論として、バルドキシロンメチルに関連する胆汁うっ滞および胆汁うっ滞由来の発がん性のリスクは、ヒトにおいては極めて低いと予想される。

PDF形式でダウンロード (2479K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Quantitative analysis of Cyp1a2 expression and temporal characterization of zonation structure formation during mouse liver development

Mako Ichikawa, Miyuki Yagi, Kurumi Miyazawa, Hiromasa Muto, Hiromasa K ...

2025 年50 巻12 号 p. 707-715

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.707>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

妊娠中の喘息発作は、母親が血液中に十分な酸素を取り込めないため、胎児への酸素供給不足を引き起こす可能性があります。妊娠中であっても、喘息発作を防ぐためにはテオフィリンなどの薬物療法が必要です。テオフィリンは母体肝臓の(シトクロムP450)CYP1A2によって代謝される。一方、母体から胎児へ移行したテオフィリンが胎児肝臓で代謝されるかどうかはCYP1A2の発現量に依存するが、その情報は得られていない。成体肝臓ではCYP1A2は薬剤や異物を効率的に代謝するため、ゾーン構造を形成する。本研究では、胎児期・新生児期から成体期までの発育過程におけるmCyp1a2 mRNAおよびタンパク質の発現レベルを、性別別に定量解析した。さらにmCyp1a2ゾーンの時期を特定するため、胎児期および新生児期の肝臓で解析を実施した。その結果、胎児期においてmCyp1a2の発現は雄雌ともに極めて低いことが判明した。生後1週間では、mCyp1a2タンパク質の発現量は雄で成体の24%、雌で14%であった。さらに、生後28日以降では両性ともmCyp1a2の発現レベルが成体と同等となった。さらに、mCyp1a2のゾーンは生後5日目から形成が始まることが判明した。胎児の肝臓ではmCyp1a2の発現が極めて低い一方、生後14日齢 (P14) の肝臓は成体肝臓と比較して薬物代謝能力が約半分であることが明らかになった。

PDF形式でダウンロード (2118K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Protective effects of retinoic acid on cadmium toxicity in human proximal tubular epithelial cells

Jin-Yong Lee, Chikage Mori, Maki Tokumoto, Masahiko Satoh

2025年50巻12号 p. 717-725

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.717>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

カドミウム (Cd) は近位尿細管細胞障害を誘発する有毒重金属である。我々は以前、Cd曝露マウスの腎臓においてレチノイン酸受容体 (RAR) 活性が抑制されることを明らかにした。さらに、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 δ (PPAR δ) が、ヒト近位尿細管細胞HK-2におけるCd毒性の修飾に寄与することも明らかになった。本研究では、レチノイン酸 (RA) およびその前駆体であるレチノールが、HK-2細胞におけるCd誘発性細胞毒性に対して示す保護効果を調査した。RAまたはレチノールによる前処理はCd毒性を有意に軽減した。RARA、RARG、PPARDのノックダウンはRAの保護効果に影響せず、さらにRARAとRARGの二重ノックダウンはRAによるCd毒性軽減効果を部分的に抑制した。これはRAが受容体非依存的メカニズムでCd毒性を軽減する可能性を示唆する。さらに、RAはCd処理後のメタロチオネイン遺伝子 (MT-1XおよびMT-2A) の発現や細胞内Cd蓄積に影響を与えなかった。RA前処理はカスパーゼ-3活性化を部分的に阻害することでCd誘発アポトーシスを抑制した。これらの知見は、RAがアポトーシス抑制を伴う新規の受容体非依存的メカニズムを介してCd毒性を防止することを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(4778K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Renal effects of excessive fructose intake in Spontaneously Diabetic Torii-Lep^{ra} (SDT fatty) rats

Kaoru Toyoda, Tadakazu Takahashi, Yuki Tanaka, Yusuke Suzuki, Hideaki ...

2025年50巻12号 p. 727-740

発行日: 2025年

公開日: 2025/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.727>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

過剰なフルクトース摂取は、肥満、糖尿病、糖尿病性腎症を含む腎疾患のリスクを高めると報告されている。我々は、肥満型2型糖尿病モデルである自然発症糖尿病トーリ・レプファ (SDT脂肪型) ラットの雄雌双方において、高フルクトース食が腎症に及ぼす影響を調査した。

11週齢の雄雌Sprague-Dawley (SD) およびSDT脂肪型ラットで糖尿病を発症した個体を、高フルクトース食（フルクトース60%）群と基礎食群の2群に分け、7週間自由摂食させた。体重、摂食量、臨床化学検査、尿検査、腎重量および腎組織病理を評価した。SDT脂肪ラットでは、フルクトース摂取により両性で尿中カルシウムおよび無機リン酸塩排泄が増加した。組織病理学的検査では、フルクトース摂取が雌SDT脂肪ラットの腎症（糸球体における石灰化、炎症細胞浸潤、メサンギウム基質増加）を悪化させることが明らかになった。結論として、7週間の高フルクトース食はSDT脂肪ラットに尿中電解質異常や腎臓への関連性のあるミネラル沈着（尿路結石形成を示唆）を含む複数の腎変化を誘発した。これはSDT脂肪ラットが2型糖尿病および糖尿病性腎症の研究に有用なモデルであることを示唆し、過剰なフルクトース摂取が尿路結石形成と糖尿病関連腎障害の発症・進行のリスク因子となり得ることを示している。

[PDF形式でダウンロード \(3525K\)](#)

[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)