

# The Journal of Toxicological Sciences

Online ISSN : 1880-3989

Print ISSN : 0388-1350

ISSN-L : 0388-1350

[Journal home](#)   [All issues](#)   [About the journal](#)

## Current issue

Displaying 1-6 of 6 articles from this issue

### Review

#### Per- and polyfluoroalkyl substances: toxicokinetics, exposure and health risks

Yukiko Fujii, Kouji H. Harada

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 97-104

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.97>[JOURNAL](#)   [FREE ACCESS](#)   [FULL-TEXT HTML](#)

ペルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) は、安定したペルまたはポリフルオロアルキル基を含む化学物質群である。最近の疫学研究から、PFASは低濃度でも健康リスクを引き起こすことが明らかになっている。この総説では、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA)、長鎖ペルフルオロアルキルカルボン酸 (LC-PFCA) を中心に、PFASのトキシコキネティクス、暴露、健康リスクについて概説する。これらの化合物は生体内で、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) を含む様々なタンパク質と相互作用することが知られている。PFOAとPFOSは発がん性が確認されている。PFOAとPFOSは、有機アニオントランスポーターなどのトランスポーターによって輸送されることが知られている。これらの化合物の挙動には著しい種差が存在し、ヒトの半減期はマウスやラットよりもはるかに長い。PFOAとPFOSのヒトでの半減期が長い理由の一つは、ヒトでは腎クリアランスが低いことである。動物毒性実験では、薬物動態モデルを用いて動物実験での投与量をヒトでの等価投与量に換算することが不可欠である。PFOAと比較して、いくつかのLC-PFCAは半減期が長く、肝臓への蓄積が多い。水道水はPFASへの暴露源であるが、最も一般的な暴露源は食品であり、日本では魚介類がPFASへの暴露源として重要である。日本のヒト血液中のPFOSとPFOA濃度は近年減少している。しかし、米国学術アカデミーが2022年に発表した臨床ガイダンスによると、日本人の多くは依然として中リスク群 (血漿または血清中のPFAS濃度が2ng/mL以上20ng/mL未満) 以上である。暴露を減らすためにさらなる研究が必要であり、さらなるリスク評価が求められている。

[Download PDF \(1123K\)](#) [Full view HTML](#)

## Original Article

## Prolyl hydroxylase domain enzymes (isoforms 1-3, PHD1-3), but not factor-inhibiting HIF-1 (FIH-1), interact with the IKK complex and attenuate LPS-activated NF-kappa-B

Akiyoshi Tamura, Koji Kitayama, Mutsumi Adachi, Kentaro Hashimoto, Ami ...

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 105-116

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.105>[JOURNAL](#) [FREE ACCESS](#) [FULL-TEXT HTML](#)[SUPPLEMENTARY MATERIAL](#)

低酸素は核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) の発現を誘導する。NF- $\kappa$ Bは5つの主要なサブユニット、p65 (RelA)、RelB、p52、p50、c-Relから二量体を形成することにより機能する。古典的経路では、NF- $\kappa$ B活性は分解誘導因子 $I\kappa$ Bキナーゼ (IKK) によって制御される。IKKは古典的経路では $\alpha/\beta$ 異性体と必須モジュレーターNEMO ( $\gamma$ ) サブユニットから構成され、これがNF- $\kappa$ Bシグナルの主要な経路であると考えられる。本研究では、酸素濃度依存的なHIF-1 $\alpha$ の制御因子として同定された因子阻害HIF-1 (FIH-1) とプロリルヒドロキシラーゼドメイン酵素 (PHD) に注目した。PHDには3つのアイソフォームがある：PHDには3つのアイソフォームがあり、PHD1、PHD2、PHD3はHIF-1 $\alpha$ に対する親和性が異なる。IKK $\alpha/\beta$ とPHD1-3の相互作用を免疫沈降法で調べた。PHDはIKK $\alpha/\beta$ と効率的に相互作用した。さらに、PHDの過剰発現は、LPSによって活性化されるNF- $\kappa$ Bの下流因子であるIL-1 $\beta$ のmRNAレベルを低下させた。PHD1およびPHD2の過剰発現は、IKK $\alpha/\beta$ タンパク質レベルを顕著に減少させたが、PHD3の効果はPHD1およびPHD2よりも弱かった。PHD1とPHD2の活性部位の変異体はIKK $\alpha/\beta$ タンパク質レベルを減少させず、PHD3の活性部位の変異体はIKK $\alpha/\beta$ タンパク質レベルに影響を与えなかった。また、免疫沈降法によってFIH-1とIKK $\alpha/\beta$ および $I\kappa$ B $\alpha$ との相互作用を調べようとしたが、何も見出されなかった。さらに、IKK $\alpha/\beta$ およびp65タンパク質レベルは、FIH-1の過剰発現によって影響を受けなかった。これらの結果を総合すると、PHDはIKKタンパク質レベルを直接制御し、一方FIH-1はNF- $\kappa$ B古典的経路に影響を及ぼさなかったことが示唆される。

[Download PDF \(5370K\)](#) [Full view HTML](#)

## Original Article

## Prolonged QRS duration in patients with acute poisoning occurs both xenobiotics and with low level of potassium: a single-center retrospective case control study

Hironori Katsuki, Tetsuhisa Yamada, Katsuhiko Ayukawa

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 117-123

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.117>

[JOURNAL](#) [FREE ACCESS](#) [FULL-TEXT HTML](#)

QRS持続時間の延長（QRS延長）は、非三環系抗うつ薬中毒における重篤な転帰と関連している。しかし、QRS持続時間に影響を及ぼす異種生物学的因子以外の因子はまだ検討されていない。そこで本研究では、QRS延長の要因を明らかにすることを目的とした。本研究は単一施設による後方視的症例対照研究である。薬物の過量投与、または通常経口摂取しないような異種生物を経口摂取した患者を研究の対象とした。患者はQRS延長群と正常QRS群の2群に分けられた。その後、これらの群を比較した。比較によって抽出された因子を説明変数とし、QRS延長を目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。合計108例の患者が解析され、19例がQRS延長群に属していた。QRS延長群では、男性性、低カリウム値、異種物質の摂取などの因子がQRS延長をもたらした。ロジスティック回帰分析では、男性性（オッズ比[OR]、27.00；95%信頼区間[CI]、5.93-123.00； $p < 0.001$ ）、QRS延長の原因となった異種物質の摂取（OR、8.55；95%CI、1.84-39.70； $p < 0.001$ ）、カリウム値（OR、0.15；95%CI、0.03-0.88； $p = 0.035$ ）の点で有意差が認められた。ナトリウムチャンネル遮断薬の摂取、男性性、低カリウム値がQRS延長の一因である可能性がある。

[Download PDF \(732K\)](#) [Full view HTML](#)

## Original Article

### Male rat-specific fatty change in liver by DS-1971a: Elevation in phospholipids and adenosine as early responses to the fatty change in male rat-derived primary hepatocytes

Kazunori Fujimoto, Hiroyuki Kishino, Jun Hirao, Takanori Maejima, Kazu ...

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 125-134

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.125>[JOURNAL](#) [FREE ACCESS](#) [FULL-TEXT HTML](#)

Nav1.7電位依存性ナトリウムチャンネルの選択的阻害剤であるDS-1971aの3ヶ月反復経口投与毒性試験において、肝細胞の脂肪変化は100 mg/kg以上の用量で雄ラットでのみ観察された。しかし、雌ラットでは最高用量の1500mg/kgでもこの変化は観察されなかった。さらに、最高用量の1000 mg/kgを6カ月間投与したマウスと9カ月間投与したサルでは、それぞれ脂肪変化は観察されなかった。この脂肪変化の種差をさらに調べるため、雌雄ラット、雄ザル、雌雄ヒト由来の初代培養肝細胞をLipidTOX色素で染色し、脂質の蓄積を評価した。DS-1971aに72時間暴露した後、染色は濃度依存的に雄ラット由来の肝細胞で特異的に強度の増加を示した。DS-1971aに24時間および72時間暴露したラット由来初代培養肝細胞を用いたメタボローム解析では、トリアシルグリセロールのような中性脂質ではなくリン脂質とアデノシンが、雄由来の肝細胞で上昇していた。これらの結果は、肝細胞におけるリン脂質とアデノシンの上昇が、雄ラットで観察される特異的な脂肪変化に寄与している可能性を示唆している。

[Download PDF \(9604K\)](#) [Full view HTML](#)

## Original Article

## Potential of connexin 32 as a predictive marker for drug-induced cholestatic liver injury in a collagen vitrigel-culture model of HepG2-NIAS cells, a new subline of HepG2 cells, with bile canaliculus-like structures

Miaki Uzu, Toshiaki Takezawa

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 135-145

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.135>[JOURNAL](#) [FREE ACCESS](#) [FULL-TEXT HTML](#)

胆汁うっ滞性薬物性肝障害（DILI）は、肝細胞から胆管様構造物（BCLS）を介して胆汁酸（BA）が胆管に排泄される異常によって引き起こされる。胆汁うっ滞性DILIの正確な*in vitro*評価法は、特異的マーカーや細胞資源の不足により確立されていない。我々は以前、コラーゲン・ビトリゲル（CV）膜上で培養したHepG2-NIAS細胞が、胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）を含むBA排泄に関与するトランスポーターの高タンパク発現を伴うBCLSを形成することを報告した。本研究では、HepG2-NIAS細胞のCV培養モデルを用いて、ギャップ結合の構成要素であるコネキシン（Cx）32の胆汁うっ滞性DILI予測マーカーとしての可能性を検討した。DILIリスクレベルの異なる7種類の薬剤で細胞を処理し、細胞毒性とCx32の発現を評価した。細胞毒性は、DILIリスクの高い薬剤（トログリタゾン、シクロスポリンA）だけでなく、DILIリスクの低いクロルプロマジンでも有意に増加した。さらに、トログリタゾンの細胞毒性は、タウロコール酸との共投与では増強されなかったことから、胆汁うっ滞性DILIにおけるBSEPを介したBA排泄阻害の関与は低いことが示唆された。一方、Cx32の総タンパク質発現およびCx32とBCLSを構成するF-アクチンの共局在は、DILIリスクの高い薬剤でのみ有意に増加した。DILIリスクの高い薬剤の投与は、Cx32と協調してBCLSをサポートするZO-1のタンパク質発現の増加も誘導した。これらの結果は、HepG2-NIAS細胞のCV培養モデルにおけるCx32発現が、胆汁うっ滞性DILIの顕著な予測マーカーである可能性を示唆している。

[Download PDF \(5909K\)](#) [Full view HTML](#)

## Original Article

## Long-term exposure to urban particulate matter exacerbates mortality after ischemic stroke in mice

Nami Ishihara, Miki Tanaka, Kaede Namba, Shinji Kawano, Sakuno Nishimu ...

2025 Volume 50 Issue 3 Pages 147-159

Published: 2025

Released on J-STAGE: March 01, 2025

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.147>[JOURNAL](#) [FREE ACCESS](#) [FULL-TEXT HTML](#)[SUPPLEMENTARY MATERIAL](#)

微小粒子状物質（PM2.5）への曝露は虚血性脳卒中の予後を悪化させることが疫学的に報告されているが、その詳細については検討されていない。PM2.5吸入の主要な毒性機序の一つは酸化ストレスであり、これは金属や多環芳香族炭化水素などのPM2.5成分によって生成される活性酸素種によって媒介される。本研究では、マウスの虚血性脳卒中後の予後に及ぼす都市粒子状物質への長期曝露の影響を、酸化ストレスに着目して検討した。中国北京で採取された都市型エアロゾル（CRM28）をマウスに28日間経鼻曝露したところ、大脳皮質でミクログリアの活性化が観察され、CRM28が神経炎症を誘導したことが示された。CRM28曝露により、脳性ナトリウム利尿ペプチドおよびトロポニンIの血清中濃度が上昇したことから、CRM28により心臓障害が誘発されたことが示唆された。CRM28曝露後、肺の炎症も観察されたが、全身性の炎症は検出されなかった。CRM28に暴露されたマウスは、ビヒクルマウスと比較して、虚血性脳卒中誘発後の死亡率の悪化を示した。ビタミンEが豊富な食事は、心臓と肺におけるCRM28誘発脂質過酸化を抑制したが、脳では抑制しなかった。ビタミンEが豊富な食事は、CRM28曝露によって誘発された心傷害と肺の炎症も抑制したが、神経炎症は影響を受けなかった。虚血性脳卒中後の死亡率は、ビタミンEが豊富な食事の投与により改善した。全身性の炎症が生じなかったことを考慮すると、都市部の粒子状物質への曝露下で酸化ストレスにより誘発された心傷害が虚血性脳卒中後の死亡率の上昇に関与している可能性がある。大気汚染下での抗酸化は、虚血性脳卒中に対する防御の基本である。

[Download PDF \(3599K\)](#)[Full view HTML](#)

Edited and published by The Japanese Society of Toxicology

Production services Sendai Kyoudou Printing Co., Ltd., Japan Fukuda Printing Co., Ltd.(-Vol.33 No.1)