

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, 4 号

選択された号の論文の4件中1～4を表示しています

Original Article

Activation of the arylhydrocarbon receptor through maternal beta-naphthoflavone exposure in the neonatal kidney

Wataru Yoshioka, Kanta Kikutake

2025 年 50 巻 4 号 p. 161-170

発行日: 2025年

公開日: 2025/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.161>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

新生児の腎臓は、その未熟な構造と機能のため、ストレス要因に対して脆弱である。新生児の腎臓において、転写因子であるアリール炭化水素受容体 (AhR) が過剰に活性化されると、重篤な水腎症を引き起こすことが、AhRアゴニストである2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシンを用いて以前に示されている。本研究では、AhRのもう一つの強力なアゴニストであるβ-ナフトフラボン (BNF) を用いて、AhR活性化が水腎症につながる条件を明らかにすることを目的とした。マウスの母親にBNFを含む餌を与え、その仔マウスの腎臓を調べた。出生後1日目 (PND 1) に母動物がBNFに暴露されると、標的遺伝子のmRNAレベルの上昇から明らかのように、AhRが有意に活性化された。しかし、マウスにBNFを含む餌を与え続けたにもかかわらず、生後2日目以降ではAhRの活性化はほとんど検出されなかった。さらに、水腎症やそれに関連した変化は観察されなかった。同様に、PND 6からの母親のBNF暴露は、PND 6に有意なAhR活性化を誘導したが、PND 14には誘導しなかった。新生児水腎症の発症に極めて重要なメカニズムであるプロスタグランジンE2 (PGE2) の過剰産生は観察されず、水腎症も観察されなかった。これらの結果から、PND1または6でのAhRの強い活性化は、PGE2の過剰産生や水腎症を誘導するには不十分であることが示唆された。これまでの研究結果と合わせて、新生児水腎症の発症はAhRの活性化の期間と強度に依存すると結論した。

[PDF形式でダウンロード \(1153K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

In silico model to predict dermal absorption of chemicals in finite dose conditions

Ibuki Narita, Hiroaki Todo, Chihiro Fujiwara, Hiroyuki Teramae, Takesh ...

2025 年 50 巻 4 号 p. 171-186

発行日: 2025年

公開日: 2025/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.171>

ジャーナル フリー HTML

実用的な条件下で曝露された化学物質の経皮吸収を推定できるインシリコアプローチの開発が強く望まれている。本研究では、有限用量条件下での化学物質の適用を想定し、経皮吸収速度と経皮透過プロファイルの両方を推定するインシリコモデルを開発した。インシリコモデルの開発には、分子量が116～362、 $\log K_{ow}$ が1.1～4.5の範囲にある43種類の化学物質を用いた。分子量、親油性、最高および最低占有分子軌道などの化学物質の物理化学的パラメータを記述子として用い、皮膚における化学物質の拡散および分配係数の透過パラメータを推定するために、勾配ブースティング樹木法を適用した。さらに、分子量と親油性の異なる11種類の化学物質を、摘出したヒトの皮膚に有限用量で塗布し、経皮吸収プロファイルを得た。化学物質の推定皮膚透過パラメータに加え、ドナー-溶媒の蒸発時間、化学物質の飽和濃度、および皮膚表面におけるドナー-溶媒の被覆面積を考慮した結果、経皮吸収プロファイルは比較的良好であった。今後、より多くの化学物質を用いた実験により、このモデルの精度を検証する必要がある。しかし、得られた結果から、確立されたモデルは、実用的な条件下での化学物質の経皮吸収を推定するのに有効である可能性が示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(5306K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effect of the barrier function of stratum corneum and viable epidermis and dermis on the skin concentration of topically applied chemicals

Hiroaki Todo, Takeshi Oshizaka, Syuuhei Komatsu, Kenji Sugibayashi

2025 年 50 巻 4 号 p. 187-198

発行日: 2025年

公開日: 2025/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.187>

ジャーナル フリー HTML

三次元培養皮膚（三次元皮膚）モデルは、*in vitro*皮膚透過試験において、特に

3R（Reduction、Replacement、Refinement）アプローチの観点から、適用化学物質の皮膚透過速度および局所効果（有効性および毒性）を評価するために利用されている。化学物質の表皮および真皮（VED）の異なる深さにおける定常状態濃度は、化学物質の透過係数（Kp）やドナー溶液から皮膚への分配係数（K）などの皮膚透過パラメータに影響される。本研究では、代表的な3次元皮膚モデルであるエピダー姆606X（EpiDerm）のVEDにおける化学物質の定常濃度をヘアレスラット皮膚と比較した。モデル親水性化合物であるantipyrineとモデル親油性化合物であるflurbiprofenを適用した場合、EpiDermのVED中化学物質濃度はヘアレスラット皮膚よりも高く、EpiDermのVEDの皮膚全体に対するバリア機能はヘアレスラット皮膚よりも高いことが示唆された。エステル化合物であるニコチン酸エチルを適用した場合、ニコチン酸エチルの代謝物であるニコチン酸のVED濃度は、エピダー姆ではヘアレスラット皮膚よりも低かった。塗布した化学物質のVED濃度におけるこのような違いは、3D皮膚モデルを用いて評価した局所作用の偽陽性および偽陰性に関係している可能性がある。3D皮膚モデルを用いて局所効果や毒性を評価する際には、3D皮膚モデルと実際の皮膚におけるVED濃度の違いに特に注意を払うことが重要である。

[PDF形式でダウンロード \(2189K\)](#)

Letter

Induction of VEGF-A expression by methylmercury is mediated by the EGFR–p38 MAPK–COX-2–PKA pathway in cultured human brain microvascular pericytes

Eiko Yoshida, Kenta Sakurai, Akishige Hirata, Tomoko Sasaoka, Takashi ...

2025 年 50 巻 4 号 p. 199-204

発行日: 2025年

公開日: 2025/04/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.199>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

メチル水銀は水俣病の原因有機金属化合物である。患者の脳の病理学的変化は、大脳皮質の深い溝や亀裂に沿って限局している。メチル水銀による大脳障害には脳浮腫の発生が重要であることが示唆されている。これまでにわれわれは、メチル水銀が培養ヒト脳微小血管周囲細胞において血管内皮増殖因子Aを誘導し、脳微小血管の透過性を亢進させることを見いだした。今回の研究では、培養ヒト脳微小血管周皮細胞において、この誘導が上皮成長因子受容体-p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ-シクロオキシゲナーゼ-2-プロテインキナーゼA経路を介して行われることが示唆された。これらの結果は、メチル水銀が神経細胞、マクロファージ、血管内皮細胞、周皮細胞などのさまざまな細胞型において、細胞内シグナル伝達経路の活性化によって神経毒性を引き起こすという我々の仮説を部分的に支持するものである。

[PDF形式でダウンロード \(1278K\)](#)

[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)

DeepL translation / AEIC trial