

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, 6 号

選択された号の論文の5件中1～5を表示しています

Review

An update on ototoxicity: from a genetic perspective

Negar Akbari, Fatemeh Mahmoudi Lamooki, Mahmood Rezvani Amin, Seyyed E ...

2025 年 50 巻 6 号 p. 245-261

発行日: 2025年

公開日: 2025/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.245>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

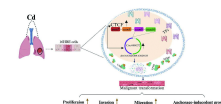
耳毒性、すなわち特定の薬剤によって引き起こされる聴覚系の難聴や損傷は、臨床上重要な課題である。抗菌薬、がん治療薬、ループ利尿薬など、一般的に使用されている多くの薬剤は、一時的あるいは永続的な耳毒性を誘発する可能性がある。その根底にあるメカニズムは複雑で、遺伝的要因と環境的要因の両方が関与している。個人の遺伝的体質が薬物に対する反応にどのように影響するかを研究するファーマコゲノミクスは、耳毒性を理解し緩和するための有望な分野として浮上してきた。耳毒性の予防と管理のために個別化されたアプローチを開発することは極めて重要であり、そこで耳毒性の薬理ゲノム学的基盤が重要になる。この総説は、急速に発展しているこの分野における最新の研究と洞察を要約することにより、医療関係者に耳毒性の遺伝学に関する最新の視点を提供することを目的としている。特にシスプラチンとアミノグリコシド系抗生物質に焦点を当てて、薬剤誘発性耳毒性に関連する機序と遺伝的要因の包括的な概観を示す。

[PDF形式でダウンロード \(790K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

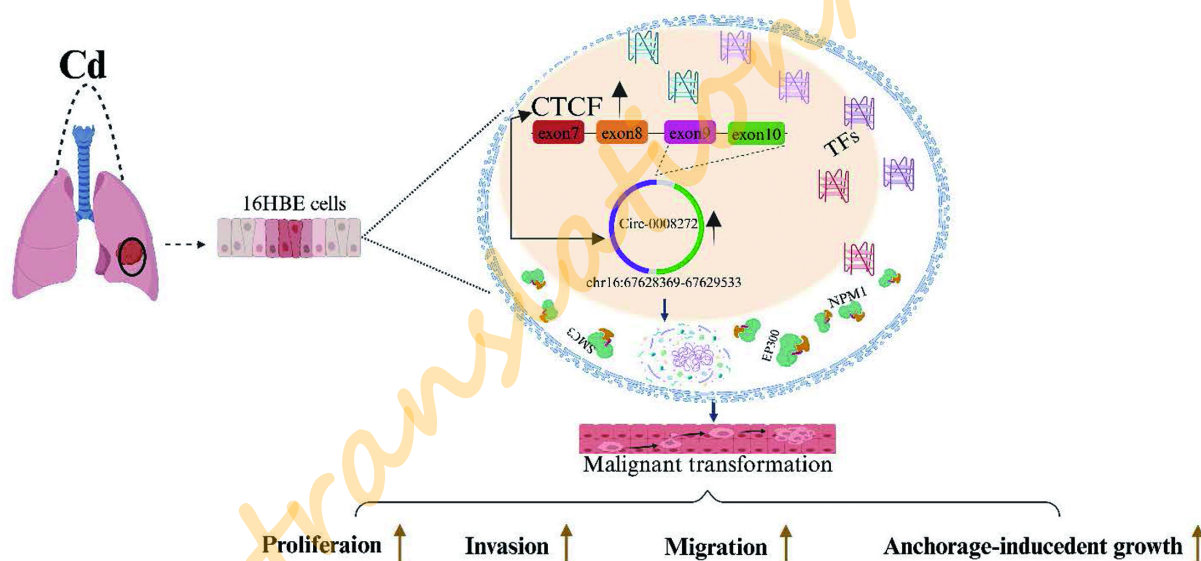
Circ_0008272 facilitates cadmium-induced malignant transformation of bronchial epithelial cells through histone modification

Hongyu Hao, Yanfang Yang, Jinjin Cui, Lihua Huang

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.263>

ジャーナル フリー HTML

呼吸器系を介したカドミウム（Cd）曝露は、肺癌を含む様々な呼吸器障害と関連している。環状RNA（circRNA）は、発がんにおける重要な制御因子として認識されつつある。本研究では、ハイスループットRNA配列決定と定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）を用いて、30週間の塩化カドミウム（CdCl₂, 5mol/L）曝露後の16HBE細胞（Cd-T）において発現量の異なるcircRNAを同定した。Circ_0008272のノックダウンは、Cd-T細胞の遊走、浸潤、増殖、コロニー形成を阻害したが、その過剰発現はこれらの悪性表現型を増強した。バイオインフォマティクス解析とRNA-タンパク質相互作用予測（RPISeq）により、circ_0008272はヒストン修飾経路を調節することで、Cd-T細胞の腫瘍様挙動を促進することが示唆された。結論として、circ_0008272は、Cdによる16HBE細胞の悪性化において腫瘍促進因子として働く。

[Fullsize Image](#)[PDF形式でダウンロード \(4388K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Dabrafenib stimulates autophagy in thyroid carcinoma cells via HMGB-1

Xu Wang, Dianchao Wu, Yongqiang Wang, Fengjuan Han, Xue Feng

2025 年 50 巻 6 号 p. 273-281

発行日: 2025年

公開日: 2025/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.273>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)

オートファジーは、甲状腺癌の病態生理や抗癌剤治療に対する癌細胞の反応性の決定に関与している。BRAF阻害剤であるダブラフェニブは、いくつかの種類の癌において有効性と安全性を示している。しかし、ダブラフェニブが甲状腺がん細胞においてオートファジーに対する保護作用を発揮するかどうかは不明である。今回の研究では、ダブラフェニブによる治療がSW579甲状腺がん細胞の細胞生存率を低下させ、LDH放出を促進することが示された。次にダブラフェニブは、p62のレベルを低下させる一方で、Beclin1のレベルとLC3-II/LC3-Iの比率を増加させることによって、オートファジーを促進することが示された。さらに、ダブラフェニブへの暴露は、mRNAとタンパク質の両レベルでHMGB-1の発現を上昇させた。興味深いことに、HMGB-1のサイレンシングは、ダブラフェニブによるオートファジーの誘導を無効にし、ダブラフェニブの効果がHMGB-1によって媒介されることを示唆した。さらに研究を進めると、ダブラフェニブはJAK1/STAT1シグナル伝達経路を活性化し、その阻害剤ピリドン6でJAK1/STAT1シグナル伝達経路を遮断すると、ダブラフェニブによるHMGB-1の上昇とオートファジーが改善することが明らかになり、このプロセスにはJAK1/STAT1シグナル伝達経路が関与していることが示唆された。これらの知見を総合すると、ダブラフェニブはJAK1/STAT1/HMGB-1軸を介して甲状腺がん細胞にオートファジーを誘導することが明らかになった。注目すべきことに、この効果はBRAF V600E変異の状態とは無関係に起こることから、新たな治療メカニズムが示唆される。

[PDF形式でダウンロード \(3483K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Toxicological effects of Sb(III), Sb(V), and NMG-Sb(V) in human lung, kidney, and liver cells: cytotoxicity and fibrotic factor induction

Nicole Roldán, Marcelo Verdugo, Noriyuki Suzuki, Natali Zamora, Waldo ...

2025 年 50 巻 6 号 p. 283-292

発行日: 2025年

公開日: 2025/06/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.50.283](https://doi.org/10.2131/jts.50.283)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

アンチモンの生態毒性研究は、しばしばSb(III)標準の誤った選択や、実際の環境暴露を反映しない濃度の適用によって妨げられている。本研究では、5価[Sb(V)]および3価[Sb(III)]の酸化状態の無機Sbと、メグルミンアンチモニエートに含まれる有機種NMG-Sb(V)の環境中濃度を用いて、ヒト肺 (A549)、腎臓 (HEK293) および肝臓 (HepG2) 細胞株の細胞生存率に対するSbの影響を評価した。これらの細胞において、0.001~1 $\mu\text{g/L}$ のSb(V)、1~500 $\mu\text{g/L}$ のSb(III)、および0~1000 mg/LのMAで処理した後の細胞生存率を評価した。また、活性酸素の産生と、線維化の活性化に関連するプロフィブロティックマーカーであるCTGF、 α -SMA、PAI-1の発現も測定した。HepG2細胞とA549細胞では、細胞生存率に有意な変化は認められなかった。しかしHEK293細胞では、Sb(III)濃度が1 $\mu\text{g/L}$ から1 mg/Lの間で、生存率が20-40%低下した。CTGFの発現は17g/LのSb(III)で有意に増加し、 α -SMAとPAI-1の発現は21g/LのSb(V)で増加した。これらの知見は、異なる種のSbが、環境中に見出される濃度で、ヒト肝臓および腎臓細胞株における線維化遺伝子のmRNA発現増加を誘導しうることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2416K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Diphenylarsinic acid induced astrocyte-preferential cell-type-specific aberrant activation of signal transduction related to oxidative stress, MAP kinase activation, transcription factor regulation, and glutathione metabolism

Takayuki Negishi, Daiki Yoshioka, Ami Kajiura, Daiki Suzuki, Runa Tasa ...

2025 年 50 巻 6 号 p. 293-308

発行日: 2025年

公開日: 2025/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.293>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

2003年に日本で発生したヒ素中毒事件では、ジフェニルアルシン酸（DPAA）が原因となり、DPAAに暴露された人に小脳に関連した神経症状が見られた。我々は以前、DPAAがラット *in vivo* において神経細胞ではなく小脳アストロサイトを標的とし、培養した正常ラット小脳アストロサイト（NRA）において、MAPキナーゼ経路や転写因子経路などの特定のシグナル伝達経路の異常な活性化と酸化ストレス応答を誘導することを報告した。ここでは、9種類の細胞株（HepG2、U251MG、T98G、1321N1、SK-N-SH、SH-SY5Y、MCF7、A549、C6）およびNRAを用い、10MのDPAAに96時間暴露した場合の影響を調べ、DPAA感受性シグナル伝達経路について検討した：酸化ストレス応答因子（ヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）、Hsp70、スーパーオキシドジスムターゼ-1、カタラーゼ）、MAPキナーゼ（ERK1/2、p38MAPK、SAPK/JNK）、転写因子（CREB、c-Jun、c-Fos）、グルタチオン（GSH）、GSH関連酵素（グルタミン酸-システインリガーゼ、グルタチオン合成酵素）。NRAでは、DPAAはこれらのシグナル伝達経路を有意に活性化した。DPAAに対する感受性には細胞型特異性があったが、多変量クラスター解析により、NRA、ラット神経膠腫由来C6、および2つのヒト神経膠腫由来細胞株（U251MGおよび1321N1）は同一のグループに分類された。これらの結果は、DPAAが多様な種類の細胞の中で、アストロサイトにおいて優先的に細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(8291K\)](#)[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)