

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](#)

最新号

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

Comprehensive molecular docking on the AlphaFold-predicted protein structure proteome: identifying target protein candidates for puberulic acid

Teppey Hayama, Rin Sugawara, Ryo Kamata, Masakazu Sekijima, Kazuki Tak ...

2025 年 50 巻 7 号 p. 309-324

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.309>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)

毒性化合物の分子標的を特定することは、毒性学において依然として大きな課題であり、特に有害作用が標的外の臓器で起こり、作用機序が不明である場合にはなおさらである。この問題に対処するため、ヒトやマウスなどの代表的な生物のAlphaFold2予測構造プロテオーム全体にわたってハイスループット分子ドッキングを行い、リガンド結合によって影響を受ける可能性のある生物学的プロセスを推定する濃縮解析を行う包括的な計算パイプラインを開発した。パイプラインは、まず既知の6つの薬物-標的ペアを用いて評価された。いくつかのケースで、既知のターゲットは21,000以上のタンパク質の中で上位2～250位（上位 0.009～1.15%）にランクされ、実験的に観測された結合コンフォメーションと一致するドッキングポーズを示した。しかし、アセタゾラミドと結合する炭酸脱水酵素IIのように、結合ポケットが広く、ドッキング結果が不正確になるような特定のターゲットでは、性能が制限された。続いて、このパイプラインを、重篤な腎毒性を引き起こすと疑われる化合物であるプベルリン酸に適用した。スクリーニングの結果、ヒトとマウスの両方でナトリウム/ミオイノシトール共輸送体2（SLC5A11）が高親和性の標的であることが同定され、腎臓の浸透圧調節障害が関与するメカニズムが示唆された。ドッキングスコアは理論的な結合推定値であり、生理学的効果を直接示唆するものではないが、その分布はタンパク質の長さやAlphaFold2信頼性スコア（pLDDT）に依存せず、方法論的な頑健性を裏付けている。

このin silicoのフレームワークは、毒物や治療薬の潜在的な標的タンパク質を仮説に基づいて同定することを可能にし、特に実験データが限られている場合に、予測毒性学のための有用なツールを提供する。パイプラインは <https://github.com/toxtoxcat/reAlldock>。

[PDF形式でダウンロード \(4517K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Identification of postmortem product of amlodipine decomposition by hemoglobin with LC-Q-Orbitrap-MS

Yoshikazu Yamagishi, Hiroyuki Inoue, Sayaka Nagasawa, Hirotaro Iwase, ...

2025 年 50 巻 7 号 p. 325-332

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.325>

[ジャーナル](#)[フリー](#)[HTML](#)

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるアムロジピン（AM）は、高血圧症治療薬として臨床現場で頻繁に処方されている。AMはさまざまな中毒死や自殺の症例で検出されているため、中毒死の決定的な証拠となる死後血中濃度を正確に測定することが重要である。しかし、剖検時の血中AM濃度は死亡時の濃度と異なることが多い。本研究では、AMが4～45℃の温度範囲でH₂O₂による脱水素反応を起こすことを見出した。液体クロマトグラフィーを併用した四重極オービトラップ質量分析計で測定したマススペクトルから、3-エチル 5-メチル 2-((2-アミノエトキシ)メチル)-4-(2-クロロフェニル)-6-メチルピリジン-3、5-ジカルボキシレート（AM-PDP-1）は、AMをインキュベートしたH₂O₂およびHb/H₂O₂反応液中、およびAMを意図的に摂取した後に溺死、火災、疾病、薬物中毒、CO中毒、外傷性ショック、転倒、窒息などで死亡した人の死後血液中に存在した。AM-PDP-1は血液中のAMの新規死後分解化合物である。Hb/H₂O₂反応液中のこの化合物は4-45℃でAMよりも安定であった。これらの結果は、H₂O₂を介した死後AMの分解により生成したAM-PDP-1が、死後血液中のAM濃度を補正するバイオマーカーとなる可能性を示している。

2 2

[PDF形式でダウンロード \(1488K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Anticancer agent doxorubicin toxicity to *in vitro* *X. laevis* tadpole organ heart and mature frog heart and liver mitochondria

Hideki Hanada, Seigo Sanoh, Keiko Kashiwagi, Akihiko Kashiwagi

2025 年 50 巻 7 号 p. 333-342

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.333>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

病院排水中に排出される抗がん剤のひとつであるドキソルビシン（DOX）は、水生生物への毒性が疑われている。培養した*Xenopus* (*X. laevis*) オタマジャクシの心臓と成熟したカエルの肝臓ミトコンドリアを材料として、DOXの心臓およびミトコンドリア毒性を調べた。10⁻⁹ MのDOXでは心拍数の抑制は認められなかったが、10⁻⁷ MのDOXでは予備実験で短期間の心拍抑制が認められた。過酸化水素酸化還元酵素カタラーゼ（CAT）を含まない心臓臓器培地で9日間飼育した未処置臓器心臓の心拍数に比べ、10⁻⁸ M DOX処理心臓の心拍数は経時的に減少した。心拍抑制は心臓培養液にCATを添加することにより改善したことから、DOXはオタマジャクシ培養心臓に活性酸素種（ROS）を誘導することが示唆された。ミトコンドリア膨潤アッセイを行った。DOXはアデノシン三リン酸（ATP）処理による心臓および肝臓ミトコンドリアのわずかな膨潤を抑制することがわかった。DOXはまた、ATP処理により、Ca⁺⁺誘導による心臓および肝臓ミトコンドリアの膨潤を抑制した。これらの知見から、DOXの*X. laevis*の心臓および肝臓ミトコンドリアに対する副作用は、ミトコンドリア透過性移行孔（MPT）の阻害剤であり、また活性酸素発生剤でもあるシクロスポリンA（CsA）の副作用と類似している可能性が高く、心臓およびミトコンドリアの機能障害を引き起こすことが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(2014K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Pathophysiological interaction of dextran sodium sulfate-induced colitis and diet-induced hepatic lesions in mice

Kinuko Uno, Keita Sekiguchi, Noriko Suzuki-Kemuriyama, Takeshi Ohta, K ...

2025 年 50 巻 7 号 p. 343-350

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.50.343](https://doi.org/10.2131/jts.50.343)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は生活習慣病である。NAFLDの進行には腸-肝軸が関与している。腸管バリア機能の破綻はNAFLDの増悪因子である。本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発大腸炎および食事誘発NAFLD様病変のモデルマウスを用いて、大腸炎とNAFLDの相互作用を検討した。雄性C57BL/6Jマウスにコリン欠乏L-アミノ酸規定高脂肪食（CDAHFD）と1.25% DSS水を3週間与えた。黄砂水は間欠的に投与した。大腸では、黄砂投与群は明らかに炎症を示した。DSS + CDAHFD群では陰窩細胞および杯細胞の拡張が観察された。マイナーな炎症関連遺伝子の発現はCDAHFD群で増加した。肝臓では、CDAHFD群は非アルコール性脂肪肝炎（NASH）様の病変を示した。C-X-Cモチーフケモカインリガンド16（CXCL16）陽性細胞数はCDAHFD群で増加し、DSS + CDAHFD群では増加傾向にあった。Toll様受容体4（TLR4）陽性細胞は、全群で主に胆嚢上皮細胞に観察され、DSS投与群でより顕著であった。炎症関連遺伝子はDSS投与群で発現が上昇した。線維化関連遺伝子の発現はDSS + CDAHFD群で増加した。DSS誘発大腸炎とCDAHFD誘発NASHは相互に作用していた。NAFLD病変はCDAHFDによって誘導され、DSS誘発大腸炎ではTLR4とCXCL16によって増悪した。大腸炎はDSSによって誘発され、肝障害による腸内環境の変化によって増悪する。この複合モデルは、NAFLDの肝-腸軸の初期病変の解析に有用であった。

[PDF形式でダウンロード \(3043K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

The degree of caspase-3 aggregation determines the selectivity of arsenic-induced cell death

Yutaro Yamada, Ryo Ito, Takuya Noguchi, Shuhei Hamano, Kohei Otani, Ta ...

2025 年 50 巻 7 号 p. 351-359

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.351>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

アポトーシスがヒ素によって引き起こされることはよく知られている。一方、最近の証拠から、ヒ素は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ-1（PARP-1）の過剰活性化によって引き起こされる、パルタナトスと呼ばれる非正規型の調節細胞死（RCD）も誘導することが明らかになっている。ここで我々は、パルサナトスとヒ素によって誘導されるアポトーシスとの間に、新たなメカニズム的関連性があることを証明した。亜ヒ酸ナトリウムへの暴露は、HeLa細胞やHT1080細胞などの典型的な癌細胞株において、カスパーゼ-3の活性化を含むアポトーシスカスケードの活性化を伴わずに、明らかにパルタナトスを誘導した。注目すべきは、亜ヒ酸ナトリウムに反応してカスパーゼ-3の凝集が観察されたことである。この凝集は、タンパク質の凝集を防ぐ化学シャペロンである4-フェニルブチレート（4-PBA）で処理すると消失した。興味深いことに、4-PBAの存在下では、亜ヒ酸ナトリウムはパルタナトスではなくアポトーシスを誘導した。これらの知見は、カスパーゼ-3の凝集が解除されることによって、ヒ素がカスパーゼ-3の活性化を誘導し、アポトーシスを誘導することを示唆している。従って、我々の結果は、カスパーゼ-3の凝集の程度が、亜ヒ酸ナトリウムによる細胞死の選択性を決定する重要な因子である可能性を示している。

[PDF形式でダウンロード \(9015K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Differential response of SNU-1826 colon cells on the autophagy, ER stress, and inflammation during the regulation of microplastic internalization

Ayun Seol, Ji Eun Kim, Hee Jin Song, Tae Ryeol Kim, Eun Seo Park, Ki H ...

2025 年 50 巻 7 号 p. 361-378

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.361>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

マイクロプラスチック（MPs）のヒト細胞への内在化機構は、MPsの物理的・化学的性質と密接に関連しているため、大きな注目を集めている。本研究では、ポリスチレン（PS）-MPs（0.4-0.6 μm サイズ）の内在化制御における、ヒト結腸細胞のオートファジー、小胞体ストレス、炎症の反応を調べた。そのために、取り込み阻害剤または刺激剤で共処理したMPs処理SNU-1826細胞において、それらの主要マーカーの変化を解析した。SNU-1826細胞では、小腸、腎臓、神経などの異なる組織に由来する他の細胞と比較して、MPsの内在化が有意に高かった。一方、SNU-1826細胞へのMPの内在化は、シトカラシンD（CD）では抑制されたが、ピットストップ（Pt）では抑制されなかった。この阻害の間、オートファジーの重要なパラメーター（Light Chain 3-I/II（LC3-I/II）とBeclin1）、ERストレス（真核翻訳開始因子2サブユニット α （EIF2 α ）とイノシトール要求性キナーゼ1 α （IRE1 α ））のレベルは低下した、および炎症（誘導性一酸化窒素合成酵素（iNOS）、シクロオキシゲナーゼ2（COX-2）、腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）、インターロイキン（IL）-6）は、MPs+CD処理SNU-1826細胞で抑制された。さらに、SNU-1826細胞へのMPsの内在化は、CaCl₂ではなくZnSO₄処理によって刺激された。これらの刺激効果は、オートファジー、小胞体ストレス、炎症に関する重要なパラメーターの変化に反映された。さらに、MPsの細胞内への取り込みと細胞応答のほとんどのパラメーターとの間に正の相関が検出されたが、その抑制は刺激よりも強かった。これらの結果は、SNU-1826細胞へのMPsの内在化が、CDとZnSO₄の制御におけるオートファジー、ERストレス、炎症の変化と強く関連している可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(4615K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Retraction

Retraction: MZF1 alleviates oxidative stress and apoptosis induced by rotenone in SH-SY5Y cells by promoting RBM3 transcription

Ji Zhang, Wen Chai, Zhengbing Xiang, Xinhua Zhou, Ping Zhang

2025 年 50 巻 7 号 p. R2-

発行日: 2025年

公開日: 2025/07/11

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.R2>

ジャーナル フリー

抄録を非表示にする

Editor's Announcement

MZF1 alleviates oxidative stress and apoptosis induced by rotenone in SH-SY5Y cells by promoting RBM3 transcription

Ji Zhang, Wen Chai, Zhengbing Xiang, Xinhua Zhou, Ping Zhang

(*The Journal of Toxicological Sciences*, 46,477-486(2021))

本論文は著者の要請により取り下げられた。

本論文は、The Journal of Toxicological Sciencesの編集委員会が通常の査読プロセスを経て掲載を受理したものである。しかし、編集委員会は共著者であるPing Zhang博士から論文の取り下げを求める電子メールを受け取った。編集委員会は、共著者全員の同意書を提出するよう彼に求め、彼はその後、共著者全員の署名がある同意書を提出した。その書簡が著者らの意思を証明するものであったため、我々は本論文の撤回を承認した。

著者らは取り下げの理由を明らかにしていない。しかし、編集委員会は彼らの決定を尊重することにした。従って、この措置は著者自身の責任において取られたものである。

Toshiyuki Kaji, Ph.D.

Editor-in-Chief

The Journal of Toxicological Sciences

[PDF形式でダウンロード](#) (160K)

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)