

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, 8 号

選択された号の論文の6件中1~6を表示しています

Letter

Alteration of bile acid composition is a possible risk factor for antibiotics-induced liver injury

Akinori Takemura, Shotaro Suminoe, Tomoya Hirai, Keito Nakasone, Kotar ...

2025 年50 巻8 号 p. 379-386

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.379>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

薬剤性肝障害 (DILI) は、まれに重篤化し致死的な結果を招く可能性があるため、その基盤となるメカニズムの解明が極めて重要である。抗生物質はDILIを高い頻度で誘発することがよく知られている。我々は、腸内細菌叢の破壊に起因する胆汁酸組成の変化が、抗生物質誘発性肝障害に頻繁に関連する要因の一つであるという仮説を立てた。この仮説を検証するため、抗生物質誘発性肝障害マウスモデルを構築・評価した。3種類の抗生物質 (バンコマイシン、フルクロキサシリン、アンピシリン) 単独投与では肝障害は認められなかったが、抗生物質 (バンコマイシンおよびフルクロキサシリン) とコール酸 (CA) の経口併用投与により、アラニントランスアミナーゼ (ALT) 値が上昇した。ALT高値群では血漿タウロコール酸 (TCA) 濃度が有意に上昇し、ALT値と血中TCA濃度の間に正の相関が認められた (スピアマンの $\rho = 0.839$)。総じて、我々は抗生物質誘発性肝障害マウスモデルを構築し、血中コンジュゲート胆汁酸濃度の上昇 (本モデルではTCA濃度上昇) がDILIを誘発し得るとする仮説を実証した。

[PDF形式でダウンロード \(1384K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Protocatechuic acid suppresses diethylnitrosamine-induced hepatic preneoplastic lesions by inhibiting phase I enzymes, reducing cell proliferation, and promoting apoptosis

Charatda Punvittayagul, Sirinya Taya, Theerapat Luangsuphabool, Rawiwa ...

2025年50巻8号 p. 387-397

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.387>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

プロトカテク酸 (PCA) は様々な植物に天然に存在するフェノール化合物である。その多様な生物学的活性に関する研究は数多く報告されているが、動物モデルにおける抗発癌性とその分子メカニズムに関する情報はこれまで決定的に解明されていなかった。したがって、本研究ではジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発ラット肝癌発生に対する PCA の抑制効果を検討することを目的とした。ラットに 100 mg/kg 体重の DEN を 3 回腹腔内投与し肝前癌病変を誘導し、グルタチオン S-トランスフェラーゼ胎盤型 (GST-P) 陽性病巣をエンドポイントマーカーとした。肝発癌の初期段階に対する化学予防効果を調べるため、ラットに 40 mg/kg 体重の PCA を経口投与 (経口投与) で 15 週間投与した。PCA 投与は、DEN 誘発ラットにおける肝臓 GST-P 陽性病巣の数と面積を減少させた。また、チトクローム P450 レダクターゼの活性を阻害し、チトクローム P450 2E1 タンパク質の発現を低下させる。さらに、サイクリン D1 発現のダウンレギュレーションにより細胞増殖を抑制する。さらに、DEN 処理ラットにおいてアポトーシス促進遺伝子 Bax および Bad の発現を上昇させることでアポトーシスを誘導した。これらの知見は、PCA が DEN 処理ラットにおける肝発癌を抑制する抗癌剤であることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2720K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Optimisation of Photo-KeratinoSens™ for *in vitro* photoallergenicity assessment

Tomomi Atobe, Suttinont Chawapun, Yuri Hatakeyama, Shiho Oeda, Toshiyu ...

2025年50巻8号 p. 399-412

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.399>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

本研究の目的は、Keap1-Nrf2-ARE経路の活性化に依存するルシフェラーゼベースのアッセイである、我々が以前に報告したin vitro法「photo-KeratiSens™」の適用範囲を拡大し、光アレルギー性を予測する細胞ベースのin vitroアッセイを開発・検証することである。まず、元のケラチノセンス™では固定の2000 μMであった最大開始試験濃度を、細胞毒性に応じて5000 μg/mL、あるいは（UV照射下で）細胞生存率75%となる濃度の4倍に増加させた。次に、標準KeratiSens™法（OECD TG442D）で使用される1% DMSOに加え、0.5%エタノール、0.5%アセトン、0.1%テトラヒドロフランが溶媒として使用可能であることを確立した。代表的な光アレルギー剤である6-メチルクマリンを用いて再現性のある結果が得られることを確認した。開発したアッセイの妥当性を検証するため、60種の既知光アレルギー剤と30種の非光アレルギー剤からなる90種の化学物質ライブラリーを評価した。photo-KeratiSens™の精度、感度、特異度、およびバランス精度（BA）は、それぞれ76.7%（69/90）、66.7%（40/60）、96.7%（29/30）、81.7%であった。UVA吸収のない化学物質を除外した場合、精度、感度、特異度、およびバランス精度がそれぞれ81.8%（45/55）、80.0%（36/45）、90.0%（9/10）、85%に改善された。本結果は、皮膚感作の有害結果経路（AOP）における主要イベント2を検出するOECD TG442D in vitro皮膚感作試験と紫外線照射曝露を組み合わせたphoto-KeratiSens™が、動物実験を行わずに光アレルギー性評価を行うための証拠の重み付けアプローチにおける有用な補助的情報となり得ることを示唆している。

PDF形式でダウンロード (1553K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Testosterone contributes sex differences of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats

Satoshi Tsuji, Aya Hasegawa-Izaki, Bunichiro Ogawa, Hisaharu Yamada

2025年50巻8号 p. 413-424

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.413>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

尿中バイオマーカーは、開発中の薬剤による腎機能障害／損傷を検出するため、非臨床毒性試験で広く用いられてきた。腎毒性を評価する有用性は十分に研究されているものの、これらのバイオマーカーの尿中排泄量における性差に関する知見は依然として不十分である。我々は以前、尿中バイオマーカーの排泄レベルに性差が存在し、この差異が内因性テストステロン濃度と関連していることを実証した。本研究では、比較対照として雄ラットと並行し、雌ラットに4週間テストステロンを反復皮下投与し、血中テストステロン濃度が尿中バイオマーカーおよび腎皮質タンパク質レベルの性差にどのように寄与するかを調査した。その結果、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、シスタチンC（Cys-C）、肝型脂肪酸結合タンパク質（L-FABP）、β2-ミクログロブリン（β2MG）の尿中排泄量が増加し、腎損傷分子1（Kim-1）の尿中排泄量は減少していた。

腎皮質におけるエンドサイトーシス受容体メガリンのタンパク質レベルは、雌ラットで雄ラットよりも高く、テストステロン投与により雌ラットではそのレベルが低下した。我々の結果は、血中テストステロンレベルが腎皮質におけるメガリンの発現レベルを調節することにより、低分子量タンパク質の尿中排泄レベルにおける性差に関与している可能性を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2918K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Slow-releasing hydrogen sulfide donor GYY4137 induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human lung adenocarcinoma cells

Miu Kajihara, Toshihiko Aki, Takeshi Funakoshi, Kana Unuma

2025年50巻8号 p. 425-430

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.425>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

徐放性硫化水素 (H₂S) 供与体GYY4137とヒト肺胞上皮細胞A549を用いて、肺上皮細胞におけるH₂S毒性を検討した。細胞を0.2、0.3、1、または3 mMのGYY4137に6日間曝露した。1 mMまたは3 mMのGYY4137に曝露した細胞では、細胞死や紡錘形の間葉系様細胞への形質転換などの形態学的変化が観察された。3 mM GYY4137に6日間曝露した細胞のトランスクリプトーム解析では、ERストレスと上皮間葉転換 (EMT) が示され、後者はqRT-PCR、免疫ブロット、免疫組織化学的解析により確認された。これらの結果は、H₂S曝露時の肺上皮細胞の恒常性維持におけるEMTの関与を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(5952K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Variation and classification of chemically-induced zebrafish malformations for the ICH S5 (R3) guideline: an atlas for zebrafish teratogenesis

Kanako Mori, Yoshinobu Aoki, Mai Hayashi, Wataru Sugimoto, Mizuho Ono, ...

2025年50巻8号 p. 431-444

発行日: 2025年

公開日: 2025/08/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.431>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

胚や胎児が催奇形性物質などの有害物質に曝露されると、胚や胎児の死亡や様々な奇形が生じる可能性がある。ゼブラフィッシュモデルは、化学物質の発育毒性や安全性プロファイルを評価する貴重なツールとして注目されている。我々の先行研究では、ICH S5(R3)ガイドラインに記載された既知の参照化合物の80%以上について、ゼブラフィッシュ幼生が哺乳類研究で観察されるものと類似した発育異常を示すことが実証された。本研究では、体軸、体節、脊索、鱗、頭部、眼、耳石器、顎、心臓、腹部、全身など複数の解剖学的領域にわたり、医薬品誘発性奇形を高解像度画像で提示した。体軸と脊索の奇形など特定の欠損が頻繁に併発する現象は、既報通り観察された。心拍数変化や浮袋の膨張など、一部の生理学的・形態学的特徴はゼブラフィッシュにおけるMEFL試験には不要と判断された。再現性は当グループ内および他グループによる施設間試験で確認され、ICH S5 (R3) に準拠した代替アプローチとしてのゼブラフィッシュMEFL試験の信頼性を裏付けた。

[PDF形式でダウンロード \(4319K\)](#)

[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)