

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, 9 号

選択された号の論文の6件中1~6を表示しています

Original Article

Paternal exposure to methylphenidate causes behavioral abnormalities in grandchildren

Ryota Nakano, Riko Ikeda, Yoshitaka Yamazaki, Sakiko Munetomo-Aoki, Ha ...

2025 年50 巻9 号 p. 445-457

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.445>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

注意欠陥・多動性障害（ADHD）は小児期から成人期まで広く観察される神経発達障害であり、第一選択薬としてメチルフェニデート（MPH）が用いられる。しかし近年の知見では、受胎前の父系環境が子孫の健康に影響を与え、後続世代にまで波及する可能性が示唆されている。さらに我々は以前、雄親へのMPH投与がF1世代において不安関連行動を減少させ、記憶障害を誘発することを報告した。そこで本研究では、これまでの知見を拡張し、世代を超えた影響の範囲を検討するため、雄親動物へのMPH曝露がF2世代の発達、行動、脳遺伝子発現に及ぼす影響を調査した。MPH曝露は出生数や生存率に影響を与えなかったが、MPH群のマウスの体重は対照群よりも有意に低かった。さらに運動発達は初期段階に一過性の遅延を示したが、離乳期までに正常化した。行動解析では、特に雌マウスにおいてMPH群で不安様行動が顕著に減少した一方、学習・記憶機能への影響は認められなかった。最後に、雌マウスの皮質におけるトランスクリプトーム解析では、S100ファミリーやCREBシグナル伝達経路を含む神経可塑性関連経路の活性化が予測された。特に、父親動物にMPHを投与された雄のF1マウスにはMPHを投与しなかった。したがって、F1雄と交配した雌の卵子はMPHに曝露されなかった。しかしながら、F2世代における行動異常の確認は、これらの異常が生殖細胞におけるエピジェネティックな変化によって誘発された可能性を強く示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(2232K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

1,2-Naphthoquinone promotes cell migration through EGFR-ERK signaling pathway in human A549 cells

Yuexuan Pan, Sho Kubota, Yuzhu Zhang, Shuang Fang, Nobumasa Takasugi, ...

2025年50巻9号 p. 459-469

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.459>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

有害な環境要因は、世界中で人間の健康に対する様々な不可逆的な脅威に寄与している。蓄積される証拠は、空気力学的直径が2.5マイクロメートル未満の粒子状物質（PM2.5）への曝露が肺発癌に重要な役割を果たすことを示唆している。以前、我々は、大気中のPM2.5およびディーゼル排気粒子に含まれる成分である1,2-ナフトキノン（1,2-NQ）が、タンパク質N-アリアル化を介して上皮成長因子受容体（EGFR）と共有結合を形成し、それによって下流のタンパク質キナーゼB（Akt）シグナル伝達経路を活性化することを報告した。本研究では、1,2-NQがヒト肺腺癌細胞株A549の遊走活性を調節するメカニズムを解明した。具体的には、A549細胞を1,2-NQに曝露するとEGFRのリン酸化が誘導され、細胞外シグナル制御キナーゼ1/2（ERK1/2）が活性化される。この活性化は、抗EGFR抗体（セツキシマブおよびパニツムマブ）ならびに急速増悪型線維肉腫（Raf; LY3009120）およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（MEK; U0126）を標的とする阻害剤によって著しく抑制される。これらの知見は、1,2-NQがRaf-MEK経路を活性化することでERK1/2のリン酸化を誘導することを示唆している。特に、EGFR-ERK1/2シグナル伝達の抑制は遊走活性の低下をもたらした。我々の知見は肺癌発癌メカニズムに関する新たな知見を提供し、新規治療戦略の開発に寄与する可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(3556K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Estimation of intravenous TTC (TTCiv) for Extractables and Leachables (E&Ls) by applying a modifying factor based on blood concentration predicted using an open-source PBPK model

Tae Hayashi, Akira Kotaki, Asako Fukushima, Tomoko Kawamura, Naruo Kat ...

2025年50巻9号 p. 471-481

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.471>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

医薬品製造・保管プロセスでは、包装材料から医薬品への化学物質移行の潜在リスクが存在する。抽出物・溶出物（E&L）と呼ばれるこれらの移行物質は、治療使用時に患者へリスクをもたらす可能性のある多様な化学物質で構成される。静脈内投与経路によるE&L曝露がより懸念されるものの、許容一日曝露量（PDE）を決定するための毒性情報はほぼ存在しない。本研究の目的は、医薬品に含まれるE&Lのリスク管理のために、静脈内曝露における毒性学的懸念閾値（TTCiv）を確立することである。まず、既知のE&L 923種リストから287種の化学物質について経口PDEを導出した。次に、統合化学環境（ICE）PBPKモデルを用いて経口投与後と静脈内投与後の予測血中濃度（曲線下面積（AUC）および最大血中濃度（Cmax））の比率に基づき、各経口PDEから静脈内PDEを推定するための修正係数（ α ）を算出した。さらに、生物学的利用能情報のない予測の不確実性を考慮し、高スループット毒性動態（HTTK）モデルの検証で報告された二乗平均平方根誤差（RMSE）の最大値に基づき、修正係数 3 を用いて静脈内PDEを算出した。結論として、287種類の化学物質の静脈内PDE分布を分析した結果、Cmaxの比率に基づき、TTCivを27 $\mu\text{g}/\text{日}/\text{人}$ とすることを提案する。本経路外挿アプローチは、E&Lだけでなく、毒性情報のないその他の不純物についても、科学的に妥当なTTCの確立に寄与し得る。

PDF形式でダウンロード (1964K)

[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Ionic liquid cytotoxicity in mouse macrophage J774.1 cells: Effects of alkyl chain length, cation core, and anion type

Takahito Nishiyama, Ryouyusuke Suda, Toshio Hirokawa, Kyoko Fujita, Kimi ...

2025年50巻9号 p. 483-491

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.483>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

イオン性液体（IL）は融点が100℃未満の塩である。これらの物質は有機反応における有望な新規溶媒、新たな電解質、タンパク質安定化剤として、酵素の再折り畳みを可能にし創薬を支援する。ILの特性は構成する陽イオンと陰イオンの種類に強く影響される。これまでに、水や有機溶媒には見られない独自の溶媒特性を有する多くのILが報告されている。

しかしながら、IL毒性評価は広く使用されるイミダゾリウムカチオンに関連する傾向に焦点を当てることが多い。その結果、個々のイオン構造およびそれらの組み合わせに関する毒性の知識は限定的である。本研究では、アルキルホスホニウムおよびアルキルアンモニウムカチオン誘導体を調査し、陰イオンとしてリン酸二水素塩 ([dhp]) または臭化物 (Br) イオンを用いて、マウスマクロファージJ774.1細胞に対する細胞毒性を評価した。実験では、アルキル鎖長が異なるアルキルホスホニウムカチオン誘導体 ((C4H9)3RP+, [P444R]) とアルキル鎖長が異なるアルキルアンモニウムカチオン誘導体 (C4H9, C8H17, C12) を用いた。C12H25) およびテトラブチルアンモニウムカチオン誘導体[N4444]を用いて実施した。本研究では、[P44412][dhp]が最も高い毒性を示し、アルキル鎖が短いほど毒性が低下することが明らかになった。Brを陰イオンとした場合にも同様の傾向が観察された。[P444R]については、陰イオンの変化が毒性に有意な影響を与えなかった。[P4444][dhp]と[N4444][dhp]を比較すると、ホスホニウムカチオンはより低いED50値を示し、より高い毒性を示した。この傾向は、陰イオン種としてBrを用いた場合にも持続した。要約すると、評価したILにおいて、ILの四級カチオン種がILの毒性に最も大きな影響を与える。

[PDF形式でダウンロード \(878K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

A probabilistic approach for estimating human exposure to polychlorinated biphenyls via tuna consumption

Muhammad Zeeshan Jamil, Jinrui Zhao, Yoshiki Nishi, Oishe Sadia Noon

2025年50巻9号 p. 493-506

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.493>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

PCBへのヒト曝露推定に関する先行研究では、日常的な摂取量を日単位または時間単位で固定して扱うことが多く、実際の消費シナリオにおけるPCB蓄積の不規則性を考慮していなかった。したがって、本研究では実際の消費者行動をシミュレートし、PCB-153摂取の具体的な日付と量を推定するとともに、この手法を薬物動態モデルと組み合わせて、マグロ消費によるPCB-153へのヒト曝露を推定することを目的とした。生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いて、仮想的な女性の6つの組織コンパートメントにおける10年間のPCB-153蓄積量を予測した。シミュレーションによる摂取量は 16313 ± 3797 ng/年であり、10年後の全血中PCB-153蓄積濃度は 460 ± 12.6 ng/Lと算出された。この値はヒト生体モニタリング測定結果と良好な一致を示した。本研究は、食品由来汚染物質の人体への曝露・蓄積を理解・評価し、公衆衛生政策立案に寄与する有望な手法を提供するものと考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(3310K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Oral exposure to polystyrene nanoplastics induces anxiety-like behavior and

cognitive deficit accompanied with alteration of neuroimmune markers in rats

Tin-Tin Win-Shwe, Chaw Kyi-Tha-Thu

2025年50巻9号 p. 507-521

発行日: 2025年

公開日: 2025/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.50.507>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

マイクロプラスチック（MP）汚染は地球規模の環境問題となっているが、その潜在的な健康影響は依然として不明である。本研究では、ポリスチレンナノプラスチック（PSNP）の経口投与が脳機能と行動に及ぼす影響を調査することを目的とした。生後5週齢のスプレイグ・ドーリー系雄ラットに、50 nm PSNPを10または50 mg/kgの用量で週3回、4週間経口投与した。経口曝露終了後の生後9週齢で、新規物体認識試験およびオープンフィールド試験を実施した。各ラットの海馬を採取し、ELISA、リアルタイムRT-PCR、免疫組織化学的解析を用いて神経学的、免疫学的、酸化ストレスマーカーを検出した。高用量PSNP投与ラットでは、新規物体に対する探索時間の減少、中央領域への進入時間および滞在時間の減少が認められた。高用量PSNP投与ラットでは、グルタミン酸濃度の上昇、グルタミン酸受容体NMDAサブユニット（NR1、NR2B）および転写因子CREB1、CaMKIV mRNAの減少、cFosおよび早期成長応答1（EGR1）の増加、シナプス後密度タンパク質-95（PSD-95）、シナプトフィジンmRNAの減少が認められた。さらに、高用量PSNP投与ラットでは、スーパーオキシドディスムターゼやカタラーゼなどの酸化ストレスマーカーが有意に減少した一方で、炎症性サイトカイン（インターロイキン 1β 、腫瘍壊死因子- α ）およびマイクログリアマーカー（イオン化カルシウム結合アダプター分子1）が有意に上昇した。我々の結果は、PSNPの経口曝露がラット海馬のシナプス領域におけるニューロン-グリア-免疫細胞間の相互作用を変化させることで、不安様行動および学習・記憶障害を誘発することを示している。本研究は、微粒子汚染とヒトにおける認知症、不安、アルツハイマー病などの神経疾患増加との関連性を理解する上で有用であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(3714K\)](#)[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)