

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](#)

51 巻, 1 号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

Research Letter

False negatives in the modified ESR-based photosafety test (ESR-PT) caused by ultraviolet-C light

Masumi Hinoshita, Yosuke Maeda, Akio Kawai, Masahiro Takeyoshi

2026 年51 巻1 号 p. 1-6

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.1>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

改良型電子スピン共鳴 (ESR) ベースの光安全性試験 (ESR-PT) は、ESR分光法を用いた非動物予測試験であり、疎水性および着色化学物質に適用可能で、結果は既存の光安全性参照情報と高い一致性を示す。改良型ESR-PTは、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン (4-ヒドロキシ-TEMP) の存在下で化学物質から生成される一重項酸素およびフリーラジカル光生成物の検出に基づいています。従来使用していた照明ユニット (タイプII) とは異なるタイプの照明ユニット (タイプI) を使用した場合、改良型ESR-PTの分類器の分母として使用される対照溶液の信号増加に起因する偽陰性結果が得られた。光源からの照射光スペクトル測定により、タイプI照明ユニットはタイプII照明ユニットよりも強いUV-C光を放射していることが明らかになった。その結果、4-ヒドロキシ-TEMP ($\lambda_{\max} < 210 \text{ nm}$) のUV-C吸収が確認されたため、UV-Cカットフィルターを装備したタイプI照明装置を用いて改良型ESR-PTを再実施したところ、対照溶液の信号増加が明らかに減少し、偽陰性と判定された化学物質はすべて正しく陽性となったが、偽陽性結果も認められた。したがって、改良型ESR-PTの照明装置にUV-Cカットフィルターを設置することは、UV-C光による偽陰性結果を回避する信頼性の高い解決策と考えられる。ただし、UV-Cカットフィルターを使用する際の偽陽性結果を回避するため、ESR-PTで使用される分類器の再検討が必要となる場合もある。

classifier used in ESR-PT to avoid obtaining false-positive results when using a UV-C cut filter.

[PDF形式でダウンロード \(809K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

A preliminary evaluation of the applicability of the *in vitro* to *in vivo* extrapolation approach to quantitative risk assessment

Kikuo Yoshida, Takaaki Umamo, Takashi Yamada, Mariko Matsumoto

2026年51巻1号 p. 7-18

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.7>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

化学物質の定量的リスク評価における*in vitro*から*in vivo*への外挿法（IVIVE）の適用可能性を、厚生労働省が実施したマウス子宮増殖性試験の結果を用いて評価した。5つの化学物質が選定された。子宮肥大性試験では、3つの化学物質が陽性のエストロゲン様活性を示したのに対し、2つは陰性の活性を示した。これらの化学物質は、エストロゲン受容体（ER）結合（開始イベント）からER誘導性増殖までの主要イベントを調査した16の*in vitro*試験で活性が認められ、生理学的基盤を持つ動態モデルを用いてIVIVE変換係数を導出することが可能であった。半数最大反応濃度（AC50）およびカットオフ濃度（ACC）における活性濃度から外挿した経口等価量（OED）を、他の主要イベントのOEDと比較し、子宮肥大反応の発生に最も重要な役割を果たす決定的キーイベントを特定した。陽性のエストロゲン活性を示した3種類の化学物質について、決定された重要イベントに対する*in vitro* AC50値からのOEDは、子宮肥大性生物試験における最低観察効果レベルの数値の2倍以内でした。さらに、陰性の活性を示した2種類の化学物質について、重要キーイベントに対するACC値からのOEDは、生物試験で試験した最高用量よりも高かった。これらの知見に基づき、IVIVEアプローチは概ね有効であった。しかしながら、化学物質の定量的リスク評価にIVIVEアプローチを適用するためには、生体内応答に著しい影響を及ぼす重要な鍵となる事象を適切に特定する必要がある。

[PDF形式でダウンロード \(969K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Effect of blood microsampling (50 μ L) on toxicological assessment in rats treated with tacrine, a drug known to have adverse effects that increase neutrophils

Norimichi Hattori, Yusuke Shibui, Yoichi Tanaka, Yoshiro Saito

2026年51巻1号 p. 19-30

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.19>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

毒性評価における3Rの推進のため、ICH調和ガイドラインS3A Q&Aにおいて、毒性動態評価における血液マイクロサンプリングの推奨が記載されている。しかしながら、毒性薬物を用いた毒性評価におけるマイクロサンプリングの実践的応用を報告した論文はごくわずかである。本研究では、好中球増加や行動異常を誘発する毒性作用が知られているタクリンを投与したラットにおいて、マイクロサンプリングが毒性評価に及ぼす影響を調査した。雌性Sprague-Dawleyラット30匹をマイクロサンプリング群（MS群）と非マイクロサンプリング群（非MS群）に分け、0（溶媒のみ）、3、10 mg/kg体重の用量で28日間1日1回経口タクリネを投与した（各群：n=5）。MS群では、1日目に6時点、28～29日目に7時点で血液サンプル（50 μ L/時点）を採取した。全動物は29日目に剖検を行った。MS群と非MS群の毒性学的・薬物動態学的解析結果を比較することで、毒性評価におけるマイクロサンプリングの効果を検証した。タクリン投与ラットでは好中球増加や反復的定型行動が毒性効果として観察されたが、MS群と非MS群の間に差異は認められず、またマイクロサンプリングが毒性学的・薬物動態学的解析のその他のデータに影響を与えないことも確認された。結論として、血液マイクロサンプリングはタクリンの毒性試験において実行可能な手法であり、好中球増加などの血液学的パラメータに毒性作用を及ぼす薬剤の毒性試験にも適用可能と考えられた。

PDF形式でダウンロード (445K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Evaluation of toxicokinetic interactions mediated by plasma protein binding during amoxapine intoxication

Akifumi Okamoto, Yoshitaka Yamazaki, Natsumi Hattori-Usami, Kenji Momo ...

2026年51巻1号 p. 31-44

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.31>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

中毒状態における血漿タンパク質結合を介した毒性増強は、依然として十分に解明されていない。マウスではアモキサピン（AMX）の脳移行率が用量増加に伴い非線形的に上昇することが知られている。本研究では、血漿タンパク質結合を介した毒性増強の可能性を調査した。AMXをマウスまたはヒト血漿に添加し、治療濃度、毒性濃度、致死濃度に調整した。血漿タンパク質結合率と遊離AMX濃度は、限外ろ過法および平衡透析法を用いて測定した。

さらに、過剰摂取時にAMXと併用されることが多いクロルプロマジンについて、治療用AMX濃度下における各種濃度の結合率を分析した。AMXの結合率は90%を超え、高い結合率を示したが、この比率はヒト血漿ではマウスよりも低かった。マウス血漿では、特に高濃度域において遊離AMX濃度の非線形増加が観察された。対照的に、ヒト血漿では遊離AMX濃度は線形に増加した。クロルプロマジンの治療濃度および毒性濃度はいずれも、血漿タンパク質結合率や遊離AMX濃度に目立った影響を与えなかった。これらの結果は、AMXのタンパク質結合がヒト血漿よりもマウス血漿で飽和しやすいことを示唆している。さらに、クロルプロマジンはAMXの α 1-酸性グリコпротеインへの結合を阻害するが、AMXは代替的にアルブミンに結合する可能性があり、これにより総結合率に明らかな変化は生じない。AMX以外の様々な毒性物質についても、血漿タンパク質結合を介した毒性動態学的相互作用に関するさらなる知見が必要である。

[PDF形式でダウンロード \(910K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Perillyl alcohol-induced hematological modulations: insights into human blood cells damage, eryptosis, and systemic perturbations

Ahmed M. Basudan, Jawaher Alsughayyir, Yazeed A. Al-Sheikh, Mohammad A ...

2026年51巻1号 p. 45-55

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.45>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

ペリリルアルコール (POH) は抗腫瘍活性が確立された天然モノテルペンである。その抗癌効果は十分に立証されているものの、正常な血液細胞、特に赤血球 (RBC) への影響については未解明の点が多い。恒常性維持における赤血球の完全性の重要性を踏まえ、本研究では溶血、エリスロシス、全身的血液パラメータに焦点を当て、POHの血液学的影響を調査することを目的とする。2023年6月から8月に採取した赤血球を、37°Cで24時間POH (0.5~2.5 mM) 処理した。溶血は分光光度法を用いて評価した。エリプトーシスは、アナキシンV、Fluo4/AM、H2DCFDAを用いたフローサイトメトリーにより、それぞれホスファチジルセリン (PS) 転位、細胞内Ca²⁺、酸化ストレスを定量して検出。全血球計算 (CBC) パラメータも分析した。POHは用量依存的な溶血、細胞内Ca²⁺の上昇、および顕著なPS外部化を誘導し、エリプトーシス増加を示唆した。POHの溶血活性は、LDH、CK、ASTの顕著な上昇によって裏付けられた。特に、ポリエチレングリコール (PEG) は溶血を有意に抑制し、保護効果を示唆した。全血中では、POHは赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットを減少させ、RDW-CVを増加させた。網赤血球プロファイリングでは、未熟網赤血球分画 (IRF) および中蛍光比 (MFR) の上昇が認められた。さらに、POHは未熟な顆粒球を伴う白血球減少症および血小板凝集を引き起こした。POHは酸化ストレスに依存せず赤血球の完全性を損ない、溶血およびエリスロポシスの誘発を引き起こす。観察された血液学的変化は潜在的な全身毒性を示唆し、腫瘍学における治療的応用を導くためのさらなる前臨床評価の必要性を強調している。

PDF形式でダウンロード (2804K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Pathological features of the recovery phase in drug-induced vacuolar lesions caused by steroidogenesis disruption in the canine adrenal cortex

Ryo Daniel Obara, Yuki Kato, Yoshiji Asaoka, Hiroyuki Oka, Yukie Murat ...

2026年51巻1号 p. 57-73

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.57>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

化合物によるステロイド生成障害は副腎皮質に空胞性病変を引き起こす。しかしながら、化合物誘発性副腎病変の可逆性に関する研究は依然として限定的である。犬を用いた4週間の経口反復投与毒性試験 (4週間の回復期間を含む) において、*in vitro*でステロイドホルモン合成を非標的に障害する化合物S-637880を投与した結果、副腎皮質細胞における過剰な脂質蓄積を反映すると考えられるびまん性微小空胞化が生じた。4週間の回復期間後、これらのびまん性空胞病変は副腎皮質において特徴的な多巣性巨胞性空胞化へと進展し、病変の可逆性評価を困難にした。免疫組織化学的評価からは、回復期間後に観察された組織病理学的変化は、脂質を蓄積した副腎皮質細胞の緩慢な変性を反映し、アポトーシスまたは壊死細胞及び遊離脂質の処理を目的としたマクロファージの活性化・集積を伴う細胞死に至る過程を示唆した。これらの所見は回復過程における過渡期を表すと考えられる。S-637880誘発性空胞病変の可逆性は、13週間の回復期間を伴うその後の経口反復投与毒性試験 (13週間) で確認された。

本症例研究は、非臨床安全性評価における副腎皮質の空胞病変の可逆性を評価し、副腎毒性を評価するための適切な回復期間を決定する上で有用である可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(5874K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Predicting nucleic acid drug-induced nephrotoxicity using a 3D human renal proximal tubule spheroid model

Kaoru Morimura, Etsushi Takahashi, Hayata Maeda, Yukiko Nishioka, Ayan ...

2026年51巻1号 p. 75-87

発行日: 2026年

公開日: 2026/01/06

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.75>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

核酸医薬は大きな可能性を秘めているが、その毒性プロファイルは動物モデルでは評価が困難な場合が多い。臨床研究では血小板減少症、補体活性化、肝毒性、腎毒性などの有害作用が報告されている。肝毒性評価のためのヒト細胞ベースモデルは進展しているものの、腎毒性評価は生理的に関連性の高い腎細胞の不足により依然として制限されている。本研究では、ヒト一次腎近位尿細管上皮細胞の三次元スフェロイドモデル（3D-RPTEC、日機装）を用いて核酸医薬の腎毒性を評価した。プロテオミクス解析により、2次元培養と比較して3D-RPTECにおいて薬物輸送体およびエンドサイトーシス機構の発現増強が明らかになった。リポフェクションにより核酸の効率的な細胞内導入が可能であった。毒性はATP定量、バイオマーカー解析（LDH、KIM-1、NGAL）、ハイコンテツ解析（HCA）を用いて評価した。腎毒性を持つアンチセンスオリゴヌクレオチドであるSPC5001への長期曝露後にはのみ、有意なATP枯渇が観察された。一方、バイオマーカー発現とHCAは化合物特異的毒性の早期検出を可能にし、その基盤メカニズムとして小胞体およびミトコンドリアストレスが関与していることを示唆した。これらの知見は、核酸医薬の腎毒性予測において、3D-RPTECが感度が高く生理学的に関連性のあるプラットフォームであることを確立した。

[PDF形式でダウンロード \(2647K\)](#)

[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)