

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, 2 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

[Prenatal low-dose MeHg exposure leads to proteomic and transcriptomic alterations consistent with neurodegenerative disease in the cerebellum of C57BL/6 mice](#)

Allison Loan, Rochelle D'Mello, Yingxi Li, Tuana Nurkan, Zoran Minic, ...

2026 年51 巻2 号 p. 89-100

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.89>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

メチル水銀 (MeHg) は血液脳関門および胎盤を容易に通過する地球規模の汚染物質であり、胎児の神経発達に重大なリスクをもたらす。小脳は成人におけるMeHg毒性の標的として認識されているが、胎児曝露の影響は依然として不明確である。本研究では、統合的トランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析を用いて、低用量MeHg曝露 (飲水経由0.2 ppm) が胎児期C57BL/6マウスの小脳に及ぼす神経毒性効果を調査した。生後90~120日齢 (P90~120) マウス (各群n=3) から採取した小脳組織をRNAシーケンシングおよびプロテオミクス解析に供した。発現差のある遺伝子 (DEG) およびタンパク質 (DEP) は、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など、神経変性に関連する複数の経路において有意な変化 (n = 4/群) を示した。トランスクリプトーム解析とプロテオーム解析の結果が重なり合うことで、活性酸素種による化学発癌や逆行性エンドカンナビノイドシグナル伝達などの潜在的な基盤メカニズムが特定され、メチル水銀 (MeHg) 誘発性神経毒性における酸化ストレスの中心的な役割が強調された。これらの結果を総合すると、出生前のMeHg曝露は、屠殺時点では明らかな行動変化が認められないにもかかわらず、神経変性過程およびシナプス機能障害と一致する持続的な分子レベルの変化を誘導することが示唆される。

症状発現の遅延に伴う長期的な影響、およびこれらの変化が神経発達障害の病因に及ぼす可能性のある寄与については、さらなる調査が必要である。

[PDF形式でダウンロード \(4050K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Methylmercury induces ferroptosis by suppressing GPX4 protein levels in C17.2 mouse neural stem cells

Naoya Yamashita, Haruka Nozuki, Tomoshi Yamashita, Kyotaro Tsubaki, Ry ...

2026年51巻2号 p. 101-109

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.101>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

水俣病の主な特徴である重篤な中枢神経系機能障害の原因物質はメチル水銀であるが、その毒性の基盤となるメカニズムは依然として不明である。フェロプトーシスは鉄依存性脂質過酸化を介したプログラム細胞死の一種であり、メチル水銀が脂質過酸化を介して神経細胞損傷を引き起こすことは以前から示唆されてきたが、その詳細な作用機序は解明されていない。本研究では、C17.2マウス神経幹細胞を用いて、メチル水銀による神経細胞死におけるフェロプトーシスの関与を調査した。まず、各種フェロプトーシス阻害剤（フェロスタチン-1、リプロックススタチン-1、デフェロキサミン）がメチル水銀による細胞死に及ぼす影響を検討した。試験した全ての阻害剤がメチル水銀による細胞死を軽減した。次に、細胞内活性酸素種および脂質過酸化物のレベルを調べたところ、メチル水銀による細胞死に先立ってこれらのレベルが上昇していることが判明した。さらに、フェロプトーシス抑制に関与する主要因子であるシスチン輸送体（xCT/SLC7A11）およびグルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）のレベルを調べた。その結果、xCTのmRNAおよびタンパク質レベルはメチル水銀による細胞死前に増加していたのに対し、GPX4のmRNAレベルはメチル水銀の影響をほとんど受けず、そのタンパク質レベルは減少していた。FLAG-GPX4を過剰発現するC17.2細胞は、対照細胞よりもメチル水銀に対する耐性が強かった。これらの結果は、メチル水銀がGPX4タンパク質レベルを抑制することでC17.2細胞においてフェロプトーシスを誘導することを示している。

[PDF形式でダウンロード \(2010K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Elemental impurities in Yataprasen Thai Polyherbal Formulation: source-dependent variation, and analytical method validation

Jaenjira Angsusing, Yu-ki Tanaka, Chuda Chittasupho, Yasumitsu Ogra

2026年51巻2号 p. 111-122

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.111>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

補完代替医療（CAM）の世界的な消費量は劇的に増加している。しかし、元素不純物による汚染が原因で安全性の懸念は依然として存在する。本研究では、タイの伝統的な複合多生薬製剤であるヤタプラセン（YTPS）抽出物中の4種の有害金属（As、Cd、Pb、Hg）を定量する分析法を最適化・検証した。試料は自然採取地及び市販品から調達し、13種類の個別生薬が総不純物に占める寄与度を評価した。4種類の酸分解プロトコルに続いて誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を適用した。定量には外部標準法と標準添加法を用い、検証では検出限界（LOD）、定量限界（LOQ）、直線性、精度、回収率を評価した。毒性リスク評価はICH Q3D(R2)ガイドラインに準拠して実施。1mLのHNO₃を用いた分解法が最高の精度と回収率を示した。CdとPbの含有量は各分析法間でほとんど変動しなかった。検証では優れた精度（回収率93.6～107.5%）、強い直線性（R²>0.998）、低い検出限界（<1.5 µg/kg）が確認された。二つの原料源間で元素不純物濃度に有意差が認められ、天然採取YTPSは商業品と比較して4金属全てにおいて著しく高い含有量を示した。市販サンプルでは外部標準化で十分であったが、天然由来サンプルではマトリックス効果を克服するため標準添加法が必要であった。成分分析により、不純物負荷の主要な寄与成分としてニンニク（*Allium sativum* L.）、レモングラス（*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle）、ニレ（*Melia azedarach* L.）が特定された。YTPS抽出物では元素不純物濃度に原料依存性の変動が認められ、天然採取品の方が毒性学的懸念が大きい。本検証済み分析ワークフローは、伝統的多生薬配合剤の品質管理および規制評価のための堅牢な基盤を提供する。

PDF形式でダウンロード (1242K)

HTML形式で全画面表示

Research Letter

Potential involvement of the endoplasmic reticulum stress response in the development of cisplatin-induced muscle atrophy

Shinki Soga, Hayato Nanri, Hiroyasu Sakai, Ryunosuke Ichikawa, Yuya Ch ...

2026年51巻2号 p. 123-130

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.123>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

進行性骨格筋減少を特徴とする癌悪液質は、進行性悪性腫瘍に多く見られ、予後不良と相関する。広く使用される化学療法剤であるシスプラチンは筋萎縮と関連するが、その機序は不明である。近年の研究では、筋障害に小胞体（ER）ストレスが関与することが示唆されているが、化学療法誘発性筋萎縮におけるその役割は不明である。本研究では、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ビンクリスチン、イリノテカン、シクロホスファミドの5種類の抗がん剤がマウスの骨格筋に及ぼす影響を検証した。大腿四頭筋の筋量、タンパク質合成関連遺伝子発現（IGF-1）、分解関連遺伝子発現（MuRF1、atrogin-1）、ERストレス関連遺伝子発現（Ddit3/CHOP、Atf4、sXbp1）、炎症関連遺伝子発現（TNF- α 、IL-1 β 、COX2）を解析した。体重減少は同程度であったにもかかわらず、シスプラチン投与マウスでは食事制限対照群と比較して筋量が有意に減少した。シスプラチンはMuRF1とアトロジン-1のみをアップレギュレートし、IGF-1をダウンレギュレートした。炎症マーカーには影響が認められなかった。特に、シスプラチンはERストレス関連遺伝子Ddit3、Atf4、sXbp1を誘導した。これらの知見は、シスプラチンが摂食量減少や炎症とは独立して、ERストレス活性化とタンパク質分解を介して筋萎縮を促進することを示唆している。ERストレスを標的とすることで、化学療法誘発性筋萎縮の予防に寄与する可能性がある。メカニズムの解明と保護戦略の開発にはさらなる研究が必要である。

PDF形式でダウンロード (2060K)

HTML形式で全画面表示

Research Letter

Caffeine potentiates the dependence induced by central nervous system depressants contained in over-the-counter medications in mice

Ayaka Yonemura-Hirata, Asuka Kaizaki-Mitsumoto, Satoshi Numazawa

2026年51巻2号 p. 131-139

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.131>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

市販薬（OTC医薬品）は処方箋なしで購入可能であり、セルフメディケーションの推進において重要な役割を担っている。しかし、誤用、過剰摂取、依存症、乱用のリスクも伴う。これらのリスクは近年、世界的な公衆衛生上の懸念事項として浮上している。日本の市販薬における重要な特徴は、異なる作用を持つ薬剤が配合されることが多い点である。中枢神経系（CNS）抑制剤と興奮剤の相互作用が薬物依存を促進する可能性は指摘されているものの、基礎的証拠の不足から詳細は不明である。そこで、デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、プロモバレリル尿素を含むCNS抑制剤と、CNS興奮剤であるカフェインとの相互作用を評価するため、マウスを用いた条件付き場所選好試験を実施した。低用量でもデキストロメトルファンとジフェンヒドラミンの長期投与は場所選好を誘導した。高用量プロモバレリル尿素の長期投与も同様の効果を示した。デキストロメトルファン、ジフェンヒドラミン、プロモバレリル尿素、モルヒネが場所選好を獲得するまでの期間は、カフェインとの併用により短縮され、中枢神経刺激がマウスにおけるこれらの鎮静剤の選好性を増強することが実証された。さらに、これらの薬剤への嗜好性は、ドーパミンD1受容体拮抗薬SCH23390およびドーパミンD2受容体拮抗薬スルピリドによって抑制されたことから、ドーパミンがこの増強効果に関与していることが示唆された。これらの知見は、市販薬の有効成分と流通慣行を見直す必要性を強調している。市販薬の長期使用や不適切な使用、多剤併用は依存リスクを高めるためである。

[PDF形式でダウンロード \(1784K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Comparative cytotoxicity of novel mercury species α -mercuri-acetaldehyde and α -mercuri-acetic acid versus methylmercury in SH-SY5Y cells

Kaito Yamashiro, Shun Kono, Takumi Katsuzawa, Sachie Arai, Ryo Irie, Y ...

2026年51巻2号 p. 141-147

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.141>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

最近、 α -水銀アセトアルデヒド (HgCH_2CHO) および α -水銀酢酸 (HgCH_2COOH) が水俣病の潜在的な原因物質として提唱されている。しかし、それらの毒性学的特性はほとんど知られていない。本研究は、SH-SY5Y神経芽細胞腫細胞におけるこれらの化合物の細胞毒性、細胞内取り込み、および排出メカニズムを特徴づけ、これらの特性をメチル水銀 (MeHg) と比較することを目的とした。細胞生存率は、MeHg (1~10 μM)、 HgCH_2CHO (10~50 μM)、または HgCH_2COOH (10~50 μM) に24時間曝露した後、CCK-8アッセイを用いて評価した。L型アミノ酸輸送体1 (LAT1) および多剤耐性関連タンパク質 (MRPs) の役割は、それぞれ阻害剤JPH203 (1 μM) およびMK571 (10 μM) を用いて評価した。各化合物3 μM への24時間曝露後の細胞内水銀蓄積量は、熱分解アマルガメーション原子吸光分光法を用いて定量した。全ての化合物は用量依存性の細胞毒性を示し、相対的な毒性順序はメチル水銀 (LC50: 6.4 μM) > 水銀カルボキシアルデヒド (LC50: 14.6 μM) > 水銀カルボキシ酸 (LC50: 39.2 μM) であった。LAT1阻害はMeHg毒性にほとんど影響を与えなかったが、 HgCH_2CHO および HgCH_2COOH の毒性をわずかに減弱させた。逆に、MRP阻害はMeHg毒性を著しく増強し、 HgCH_2CHO の毒性を中程度に増加させ、 HgCH_2COOH の毒性をわずかに増加させた。細胞内水銀蓄積は細胞毒性パターンと一致し、 HgCH_2CHO および HgCH_2COOH はメチル水銀 (MeHg) に比べて10~20倍低いレベルを示した。 HgCH_2CHO および HgCH_2COOH はMeHgよりも約2~5倍細胞毒性が低く、細胞内水銀レベルも著しく低かった。我々の知見は、 HgCH_2CHO および HgCH_2COOH がメチル水銀と同等の神経毒性を有する可能性は低いことを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(433K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter to the Editor

Clinical features and outcomes of acute paracetamol poisoning in a resource-limited setting: observations from 96 patients in Vietnam

Nguyen Dang Duc

2026年51巻2号 p. 149-

発行日: 2026年

公開日: 2026/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.149>

ジャーナル フリー

[PDF形式でダウンロード \(181K\)](#)

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)

DeepL translation by AEIC trial