

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

Research Letter

[An exploratory study of sex differences in thallium-induced nephrotoxicity in rats](#)

Shuheng Wen, Toshihiko Aki, Akihiro Tojo, Kana Unuma

2026年51巻3号 p. 151-161

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.151>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

腎毒性急性腎障害には性差が認められ、女性は男性よりも感受性が低い。高毒性重金属であるタリウム (Tl) は曝露後に重篤な全身性障害 (消化器・神経障害および腎不全を含む) を引き起こす。しかし、Tl誘発性腎毒性における性差は依然として不明な点が多い。先行研究では、Tlが雄ラットの腎臓外髄質に選択的に蓄積し、ミトコンドリア機能障害および髄質厚上昇脚 (mTAL) 損傷を引き起こすことが示されている。この損傷はカルシウム沈着と腎機能障害を特徴とする。本研究では、雌ラットの腎臓に対するTlの影響とその基盤となるメカニズムを調査した。ラットにTl₂SO₄ (30 mg/kg) を投与した。腎毒性は、Tl投与後2、5、14日目に、血液・尿サンプルの生化学的測定、腎臓の組織病理学的検査、マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析により評価した。雄ラットと同様に、Tlを負荷した雌ラットも、Tl投与後5日以内に外髄質にカルシウム沈着を伴う重度の腎機能障害を発症した。病理学的特徴は雄ラットと類似していたが、ミトコンドリアの酸化ストレスおよび髄質におけるカルシウム沈着は、雌ラットでは雄ラットよりも程度が軽微であった。

これらの予備的知見は、性ホルモン差に起因する可能性のある性差がトリチウム誘発性腎障害に存在することを示唆し、酸化ストレス処理、ミトコンドリア応答、輸送体活性の差異が関与している可能性を示している。これらの新たな知見は、ヒトにおけるトリチウム中毒治療のための治療戦略開発に寄与し得る。

[PDF形式でダウンロード \(2840K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Possible involvement of tubular interleukin-34 in macrophage recruitment during colistin-induced nephrotoxicity in rats

Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Jun-ichi Akagi, Tomomi Morikawa, Ya ...

2026年51巻3号 p. 163-172

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.163>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

コリスチンは多剤耐性グラム陰性菌に対して用いられるカチオン性環状リポペプチド系抗生物質であるが、その臨床応用は腎毒性によって制限されている。酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、小胞体ストレスが主要な細胞毒性メカニズムに関与しているものの、二次的な炎症経路については依然として不明な点が多い。本研究では、ラットモデルにおいてレーザーマイクロディセクション (LMD) により分離した損傷腎尿細管の分子応答を解析し、コリスチン誘発性腎毒性の基盤となるメカニズムの解明を目指した。6週齢の雄スプルーグ・ドーリー系ラットにコリスチン (0、15、または30 mg/kg/日) を28日間皮下投与した。血清クレアチニンおよび血中尿素窒素の上昇は、尿細管の空胞化、単細胞壊死、および近位尿細管における再生変化と関連していた。免疫組織化学により、損傷した尿細管において腎損傷分子-1 (KIM-1) の発現増加と切断カスパーゼ-3の存在が認められ、それぞれ上皮細胞の再生とアポトーシスを示唆した。LMDベースのマイクロアレイ解析により、正常尿細管と比較して、空胞化/再生尿細管において486個のアップレギュレート遺伝子と472個のダウンレギュレート遺伝子が同定された。経路解析により、特にインターロイキン-34 (IL-34) を含むマクロファージの活性化および移動に関連する免疫関連プロセスの活性化が示された。in situハイブリダイゼーションにより、損傷した尿細管の細胞質におけるIL34 mRNA発現と、KIM-1陽性尿細管周囲へのCD68陽性マクロファージの蓄積が確認された。一方、コリスチン投与後のCD163陽性マクロファージに有意な変化は認められず、これは炎症促進性M1マクロファージが優勢であることを示唆している。これらの知見は、尿細管におけるIL-34誘導とそれに続くマクロファージの動員が、二次的なレベルでコリスチン誘発性腎毒性を増幅させることを示しており、近位尿細管が炎症の主要な標的かつエフェクターとして機能していることを示唆している。したがって、IL-34関連シグナル伝達を標的とすることは、コリスチン誘発性腎障害を軽減する潜在的なアプローチとなり得る。

[PDF形式でダウンロード \(4353K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Evaluation of the stability and cross-reactivity of zopiclone and eszopiclone using immunoassay kits

Takeshi Saito, Akira Namera, Rie Yamamoto, Seiji Morita, Yoshihide Nak ...

2026年51巻3号 p. 173-181

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.173>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

[抄録を非表示にする](#)

ゾピクロン (ZOP) とエソピクロン (EZOP) はシクロピロロン系催眠薬であり、それぞれゾピクロン-N-オキシド (ZOPNO) とN-デスメチルゾピクロン (NDZOP) に代謝され、最終的に長期保存・凍結・保存処理後に2-アミノ-5-クロロピリジン (2A5C) となる。本研究は市販のゾピクロン尿スクリーニング免疫測定キットを用いてZOPとEZOPの安定性を検証することを目的とした。(2A5C) に代謝される。本研究では市販のゾピクロン尿スクリーニング免疫測定キットを用いて、ZOPおよびEZOPの安定性を検討した。尿中のZOP、EZOP、その代謝物、ならびに2A5Cは液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により分析した。免疫測定法における交差反応性を確認し、臨床尿検体の定量結果と比較するため、添加尿検体を用いた。結果から、長期保存された尿検体や死後変化した検体はゾロテゾンの偽陰性結果を招く可能性が示され、ゾロテゾン関連事例における結果解釈に重要な知見を提供した。

[PDF形式でダウンロード \(1545K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Neurotoxicity of acrylamide in wild-type and TNF- α depletion mice: possible alternative role of IL-6 and dipolar effects of TNF- α depletion on oxidative stress pathway

Cai Zong, Harue Sato, Sahoko Ichihara, Yoichiro Iwakura, Seiichiroh Oh ...

2026年51巻3号 p. 183-199

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.183>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

アクリルアミドの神経毒性はヒトと動物の両方で実証されているが、そのメカニズムは依然としてほとんど解明されていない。我々は最近、低用量においてTNF- α 欠損がマウスにおけるアクリルアミド誘発性神経毒性を抑制することを報告した。ここでは、TNF- α の役割を探るため、抗酸化性サイトカインおよび炎症促進性サイトカインの発現をさらに検討した。野生型マウスとTNF- α 欠損マウスを、0/12.5/25 mg/kg体重のアクリルアミドに28日間曝露した。

結果から、アクリルアミドは12.5および25 mg/kg体重で体重を著しく減少させたが、脳重量の減少は25 mg/kg体重でのみ認められた。TNF- α 欠損は上記の影響を軽減しなかった。また、TNF- α 欠損は25 mg/kg体重における握力の低下を緩和しなかった。免疫組織化学的結果では、TNF- α 欠損は12.5 mg/kg体重では皮質S1FLおよびS1HL領域におけるノルアドレナリン作動性軸索変性を緩和したが、25 mg/kg体重では緩和しなかった。さらに、TNF- α 欠損はアクリルアミド誘発性TGF- β およびNF- κ Bの上昇を抑制したが、IL-6の上昇は抑制しなかった。これは、特に高濃度において、アクリルアミド誘発性神経毒性におけるIL-6の関与を示唆している。さらに、本研究ではTNF- α 欠損が酸化ストレス経路に二極的な影響を与えることを示した。すなわち、25 mg/kg体重ではTNF- α 欠損が酸化ストレス関連因子（Keap1/HO-1/Gclc/Gclm/Sod/Cat/Gstm/MT-1）の上昇を抑制した。しかし12.5 mg/kg体重では、TNF- α 欠損がNqo1/Gclm/Sod1/Cat/Gsrの上昇を促進した。総合すると、遺伝子レベルでのTNF- α 欠損は、少なくとも部分的に、低濃度アクリルアミドの神経毒性を軽減した。高濃度での限定的な軽減効果から、これはIL-6シグナル伝達と、TNF- α 欠損による酸化ストレス経路への双極的調節効果による可能性が示唆された。本研究はアクリルアミド神経毒性とTNF- α 標的戦略に関する新たな知見を提供した。

PDF形式でダウンロード (4355K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Human erythropoietin mRNA as an impurity from a mRNA-LNP vaccine induces immune-mediated anemia in rats

Yukie Murata, Shingo Kitamura, Yoshiji Asaoka, Shun Kitahata, Keisaku ...

2026年51巻3号 p. 201-213

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.201>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

非臨床安全性評価（不純物評価を含む）は、ヒトにおける安全性を確保するためワクチン開発において重要である。しかしながら、不純物による有害作用のメカニズムに関する知見は依然として限定的である。当社の脂質ナノ粒子製剤mRNAワクチン（mRNA-LNPワクチン）候補の反復投与毒性試験において、ラットに複数回投与後に重度の貧血が認められた。本研究では、試験物質関連遅発性貧血の原因と機序を解明するため、生体内での血液学的解析および骨髓検査を実施した。加えて、抗体価測定やコロニー形成単位（CFU）アッセイを含むin vitro機序解析を行った。試験物質関連の貧血は、エリスロポエチン（EPO）に対する抗体を介した骨髓内での赤芽球分化阻害によって引き起こされることが判明した。さらに、試験物質には不純物としてヒトEPO mRNAが含まれていることが確認された。最後に、スパイク試験により、mRNA-LNPワクチン中の微量不純物であるヒトEPO mRNAがラットに貧血を誘発することが示された。これらの知見を総合すると、不純物特異的抗EPO抗体が内因性EPOを中和し赤芽球分化を阻害することで、免疫介在性遅発性貧血が誘導され得ることを実証した。本研究で提示した不純物起因遅発性毒性機序解明アプローチは、今後の安全性評価に有用であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(1492K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Triphenyl phosphate-induced cell injury through endoplasmic reticulum stress in human kidney cells

Hejun Duan, Liyu Huang, Yixing Feng

2026年51巻3号 p. 215-225

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.215>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

トリフェニルリン酸 (TPhP) は代表的な有機リン系難燃剤 (OPFR) である。その大量生産と広範な使用により、TPhP曝露は動物モデルにおいて腎毒性を誘導することが示されている。小胞体 (ER) ストレスは、外因性環境汚染物質による腎疾患と相関することが判明している。しかしながら、ERストレスとTPhPによる腎毒性効果との関連性は限定的である。本研究では、ヒト腎尿管上皮細胞 (HKC) を用いて、TPhPが細胞生存率、細胞アポトーシス、およびERストレスに及ぼす影響を調査した。その結果、細胞生存率は用量依存的に著しく抑制された。48時間曝露後のTPhPの半数致死濃度 (LC50) 値は126.4 μM であった。TPhP処理後のHKC細胞では、濃度依存的なカスパーゼ-3活性化とアポトーシス発生が観察された。さらに、ERストレス関連遺伝子の発現亢進によりERストレスの誘導が実証された。細胞損傷におけるERストレスの役割を解明するため、ERストレス阻害剤である4-フェニル酪酸ナトリウム (4-PBA) をTPhPとの併用処理に用いた。結果、4-PBA処理はHKC細胞におけるTPhP誘発性ERストレスおよび細胞毒性を効果的に軽減した。これらの知見を総合すると、ERストレスがTPhP誘発性腎細胞損傷において主要な役割を果たし、4-PBAがこれらの影響を軽減し得ることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(3758K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

A zwitterionic solvent for *in vitro* toxicity tests of insoluble compounds

Yusuke Kubota, Ayako Hohsaka, Eishu Hirata, Kosuke Kuroda

2026年51巻3号 p. 227-237

発行日: 2026年

公開日: 2026/03/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.51.227>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

両性イオン性液体であるOE2imC3Cは、低毒性の新たな溶媒として注目されている。しかし研究報告における安全性データは限られており、毒性試験への適用可能性は不明確である。そこで本研究ではOE2imC3Cの詳細な安全性プロファイルを調査し、細菌逆変異試験および染色体異常試験の両方で陰性であることを確認した。これは遺伝毒性への懸念がないことを示している。OE2imC3C原液（OS）の肝細胞毒性はジメチルスルホキシド（DMSO）よりも低かった。OSは高い溶解性に基づき広く適用され、エラグ酸（抗がん・抗酸化などの機能性食品分子）の肝細胞毒性を正確に評価した。一方、DMSOでは未溶解のエラグ酸結晶が細胞を損傷したため、試験で誤った毒性が示された。ハンセン溶解度パラメータを用いた検証により、OSが食品関連化合物に広く適用可能であることが確認された。OSは食品や医薬品分子などの難溶性化合物を用いた毒性試験において、人工的な結果の発生を防ぐことができるユニークな溶媒である。

[PDF形式でダウンロード \(1733K\)](#)

[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)