



2016-Vol. 3 No. 2

バック

2016-Vol. 3

原著

[ヒト医薬品の発生毒性をスクリーニングするためのゼブラフィッシュ胚性毒性試験とマウス胚性幹細胞試験の比較研究](#)

Vol.3, No.2, p.79-87

井上敦人、西村雄平、松本典仁、梅本典子、島田靖人、丸山徹、カヤスガカナ、森原元彦、片木淳、城谷勉、廣田靖、金宗仁、田中敏夫
リリース日：2016年3月26日

[概要](#)

[全文PDF \[2M\]](#)

医薬品規制調和国際会議のガイドラインによると、出産の可能性のある女性に投与するために開発中の各薬剤は、少なくとも2つの種（げっ歯類と非げっ歯類）を使用して発生毒性の可能性をテストする必要があります。哺乳動物における胚性胎児毒性試験のコストが高く、ペースが遅いため、ゼブラフィッシュ胚性毒性試験（ZET）とマウス胚性幹細胞試験（mEST）の両方が、以下を含むさまざまな化合物の発生毒性を評価するのに有用であることが示されています。ハイスループットな方法でのヒト医薬品。ただし、同じセットのヒト医薬品を使用したこれらの方法の感度と特異性の比較研究はほとんどありません。この研究では、ヒト医薬品を含む39の化合物の発生毒性試験を評価しました。ZETとmESTの両方で。ZETの精度、感度、および特異性は、それぞれ69%、59%、および82%でした。mESTの精度、感度、および特異性は、それぞれ64%、50%、および82%でした。その結果、ZETとmESTの両方が、ラットの胚-胎児毒性試験および食品医薬品局の妊娠カテゴリーと比較して、許容できる精度を示しました。ZETとmESTの結果を比較することにより、さまざまなタイプの真陽性と真陰性を特定しました。したがって、ZETとmESTの両方を使用した補完的なテストは、ヒト用医薬品の発生毒性をより正確に予測する可能性があります。ZETとmESTはどちらも、ラットの胚-胎児毒性試験および食品医薬品局の妊娠カテゴリーと比較して、許容できる精度を示しました。ZETとmESTの結果を比較することにより、さまざまなタイプの真陽性と真陰性を特定しました。したがって、ZETとmESTの両方を使用した補完的なテストは、ヒト用医薬品の発生毒性をより正確に予測する可能性があります。ZETとmESTはどちらも、ラットの胚-胎児毒性試験および食品医薬品局の妊娠カテゴリーと比較して、許容できる精度を示しました。ZETとmESTの結果を比較することにより、さまざまなタイプの真陽性と真陰性を特定しました。したがって、ZETとmESTの両方を使用した補完的なテストは、ヒト用医薬品の発生毒性をより正確に予測する可能性があります。

[ページトップ](#)

毒物学レポート

[パルミトイルトランスフェラーゼHIP14の過剰発現は、SH-SY5Yヒト神経芽細胞腫細胞にメチル水銀に対する耐性を付与します](#)

Vol.3, No.2, p.75-77

荻原洋介、三浦信彦、久世修介、永沼章、ファン・ギウク
リリース日：2016年3月26日

[概要](#)

[全文PDF \[196K\]](#)

我々は以前に酵母におけるメチル水銀毒性の減少の1つの要因としてAkr1を特定し、メチル水銀毒性を減少させるためにAkr1のパルミトイルトランスフェラーゼ活性が必要であることを報告しました。パルミトイル化トランスフェラーゼは、酵母からヒトまで高度に保存されています。そのため、Akr1のヒトホモログであるHIP14を過剰発現できるSH-SY5Y神経芽細胞腫細胞を調製し、メチル水銀に対する細胞の感受性を調べました。我々の結果は、対照と比較して、細胞がメチル水銀に耐性があることを示した。したがって、ヒトにおけるHIP14のパルミトイルトランスフェラーゼ活性は、メチル水銀毒性の低減に重要な役割を果たすことができると考えています。

原著

[ルチル型アルミナ被覆二酸化チタンナノ粒子への出生前曝露は、マウスの精子形成を損なう](#)

Vol.3、No.2、p.67-74

久保美代子入江、新海裕介、松沢翔太郎、内田大貴、鈴木健一郎、二木力夫、押尾茂、竹田謙
リリース日：2016年3月17日

[概要](#)[全文PDF \[4M\]](#)

*in vivo*での懸念がナノテクノロジーの生物学的安全性の上に成長するにつれてナノ粒子のnanotoxicityは増加し注目を集めています。TiO₂ナノ粒子は、その光活性による有害な影響の可能性を減らすためにコーティングされています。ルチル型アルミナ被覆二酸化チタンナノ粒子 (Al₂O₃-TiO₂-NPs) は、分散安定性を向上させるために化粧品によく使用されます。ここでは、妊娠中のAl₂O₃-TiO₂-NPs曝露がマウスの精子形成に及ぼす影響について説明します。妊娠マウスは、5回注射したAlを順次希釈した濃度の0.1 mLで各一回Al₂O₃-TiO₂-NPs懸濁液 (1、10、100、または1,000µg/ mL) およびそれぞれ0.5、5、50、および500µgの用量を投与。注射前に、アルミニウムの粒径分布Al₂O₃-TiO₂-NPは動的分散乱 (DLS) 測定によって分析されました。平均直径は、用量依存的に平均153.8nmから654.6nmに増加しました。子孫の精巣は産後12週間で検査されました。精巣切片の凝集物は小さかった (<200nm)。それらは、電界放出型走査電子顕微鏡/エネルギー分散型X線分光法 (FE-SEM / EDS) のTiおよびAl元素の特徴的なピークによって確認されました。組織学的分析により、すべてのAl₂O₃-TiO₂-NPレシピエントグループの精細管上皮において、低い細胞接着および変性セルトリ細胞が観察された。セルトリ細胞の有害な機能は、異常な精子の形成をもたらしました。結果は、AlがAl₂O₃-TiO₂-NPs子孫に母親の体の影響を受け精子形成から転送されていること。

ページトップ

毒物学レポート

[メチル水銀に曝露されたラット初代星状細胞における転写因子の活性化](#)

Vol.3、No.2、p.63-65

武本康弘、石原康弘、辻真由美、川元利浩、山崎武
リリース：2016年3月4日

[概要](#)[全文PDF \[169K\]](#)

環境化学物質であるメチル水銀 (MeHg) に対する星状細胞の適応応答を調査するために、本明細書では、コンボタンパク質/ DNAアレイを使用して、10µM MeHgで6時間処理したラット初代星状細胞で活性化される転写因子を調べました。MeHgに応答して38の転写因子の活性が5倍以上増加した。転写因子のペアボックスファミリーは、MeHg曝露によって強く活性化されました。これは、MeHgによって誘導されるNGFおよびBDNFのアップレギュレーションの下流で活性化されると考えられています。Nrf-2 (抗酸化反応要素) も活性化され、MeHgの解毒に作用することが報告されています。

ページトップ

文字

[HU-210、 \$\Delta^9\$ -THCは、MCF-7ヒト乳癌細胞におけるエストロゲンシグナル伝達の修飾子はありません](#)

Vol.3、No.2、p.55-61

岡崎博之、武田修装、石井博之、松尾依里、古田エリカ、渡邊一仁、荒巻博典
リリース：2016年3月3日

[概要](#)[全文PDF \[389K\]](#)

Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC)、マリファナの活性成分は、抗癌および抗エストロゲンアクションを含む生物学的効果の数呼び起こします。私たちと他の人々はこれまで後者の行動に焦点を合わせて調査してきました。我々は最

近、 Δ ことが報告⁹ -THCは、17 β エストラジオール (E2) 媒介ER α シグナリング (武田の抑止をもたらす、エストロゲン受容体 β (ER β 、ESR2) の発現をアップレギュレーターら、CHEM. RES. Toxicol.、26、1073-1079、2013)。この知見は、 Δ を含むカンナビノイドで採用可能内分泌かく乱メカニズム (単数または複数) に光当てることができる⁹ -THC。以前の研究は、HU-210、 Δ の合成アナログことを示唆しているが⁹ -THC、密接 Δ のものに関連する内分泌変化のセット呼び起こす⁹ -THCを、いずれも、ER β の発現を中心にER α 媒介性シグナル伝達のための「抑制」分子カンナビノイドの効果を検討していません。したがって、我々は、本明細書でHU-210は、 Δ にも内分泌修飾子類似しているか否かを判断⁹ -THCER β の発現は非常に低いレベルに維持されたER α 陽性MCF-7細胞を使用して。本研究の結果は、HU-210は、 Δ と同様の構造を有するにもかかわらず、ことを明らかにした⁹ -THCを、E2 /ER α シグナル伝達を調節またはER β を誘導しませんでした。

[ページトップ](#)

文字

[インピーダンス測定を使用して決定された、不整脈源性薬物に対するヒト幹細胞由来の心筋細胞の異なる応答](#)

Vol.3、No.2、p.47-53

比嘉有佐、星博隆、高城元気
リリース日：2016年2月26日

[概要](#)

[全文PDF \[2M\]](#)

近年、ヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞 (hiPSCM) およびヒト胚性幹細胞由来の心筋細胞 (hES-CM) が、心毒性評価システムの開発に広く使用されています。薬物の不整脈発生の可能性を正確に評価するために、インピーダンス技術を使用して、3種類のhiPS-CM (iCell心筋細胞、Cellartis hiPS-CM、およびCor.4U) と1種類のhES-CM (Cellartis Pure hES-CM) をテストしました。すべてのCMはコンフルエントな単層として培養され、それらの拍動活動はインピーダンスベースのリアルタイムモニタリング機器であるxCELLigenceRTCAカーディオシステムで分析されました。インピーダンスの測定により、CMの拍動率と負のピークと正のピークの間のインピーダンス振幅に関する情報が得られました。iCell CMを除くすべてのCMは同様の拍動率を示しましたが、それらの振幅は異なっていました。さらに、収縮と弛緩のパターンは、iCellCMと他のCMの間で著しく異なっていました。hiPSCMとhES-CMは、2つの不整脈源性薬物、ソタロールとモキシフロキサシンで24時間治療されました。結果は、反応は変化したが、薬物がすべてのCMで不整脈の鼓動パターンを誘発したことを示した。したがって、薬物の不整脈源性の可能性を最適に評価するために、より適切なタイプのCMがまだ見つかっていません。

[ページトップ](#)

原著

[転写因子ネットワーク上のグラフベースの構造化正則化による毒性ゲノム予測](#)

Vol.3、No.2、p.39-46

永田圭佑、川原義信、鷲尾隆、うま味晃
リリース日：2016年2月26日

[概要](#)

[全文PDF \[889K\]](#)

構造化正則化は、変数間の事前の構造的知識を回帰分析に組み込んで、変数間の関係を反映したまばらな推定を行う数学的手法です。遺伝子、転写産物、タンパク質によって形成される経路など、生物学における豊富な構造情報は、特にその用途に適しています。以前、トキシコゲノミクスにおけるグループベースの正則化法である潜在グループラッソの最初の適用について報告しました。遺伝子はグループとして扱われる同じ転写因子によって制御されています。ラッソに匹敵する優れた予測性能を達成し、選択したグループに基づいてラットの肝臓重量増加の背後にあるメカニズムを議論できることを明らかにしました。ただし、潜在グループLassoは、分析設定のグループサイズが大きいため、推定がまばらになることはありません。この研究では、転写因子とその下流遺伝子によって形成された調節ネットワークをグラフとして、グラフベースの正則化手法である一般化融合ラッソとグラフラッソを同じデータに適用しました。これらの方法は、エッジに基づいて変数を選択するため、よりまばらな推定を行うことが期待されます。比較の結果、グラフラッソは、潜在グループのラッソや一般化された融合ラッソでは不可能だった、正確で生物学的に関連性のあるスパースモデルを生成したことがわかりました。

[ページトップ](#)

バック

(C) 2014基礎毒物学。

Google translation | AEC trial