

## 2016-Vol. 3 No. 3

バック

## 2016-Vol. 3

原著

[GCN5欠損症は、4-ニトロキノリン1-オキシドに応答してB細胞の感受性を著しく増強します](#)

Vol.3, No.3, p.137-142

菊池英彦、栗林太、水室ひとみ、今城忍・近江  
リリース日：2016年5月17日

[概要](#)[全文PDF \[451K\]](#)[補足データ](#)

典型的なDNA損傷剤である4-ニトロキノリン1-オキシド (4NQO) は、実験的な経口発がん物質として知られています。4NQOは当初UV模倣剤として特徴付けられていましたが、さまざまな共有結合付加物の生成、酸化的損傷、およびDNAの一本鎖切断を誘発するより複雑な効果を示しています。4NQOによって誘発されたDNA損傷の修復における、UV照射から細胞を保護するヒストンアセチルトランスフェラーゼGCN5の役割を理解するために、4NQOに対するニフトリホモ接合DT40変異体ΔGCN5の感受性を研究しました。4NQO処理後、野生型DT40と比較して、ΔGCN5の生存率はかなり低下しました (6時間で約25%)。半定量的RT-PCRは、DNAポリメラーゼη (POLH) 色素性乾皮症の変異型の原因となる遺伝子の欠損は、ΔGCN5で大幅にダウンレギュレートされました (約25%)。ただし、POLHの過剰発現は、UV照射とは異なり、4NQOに対する感度の向上からΔGCN5を救うことができませんでした。私たちのデータは、GCN5が4NQOに対する感受性の制御に関与しており、4NQOによって誘発されたDNA損傷のGCN5を介した修復の分子メカニズムが非常に複雑であることを示唆しています。

[ページトップ](#)

文字

[ゼブラフィッシュの幼生においてフマル酸クエチアピンによって誘発される急性肝毒性](#)

Vol.3, No.3, p.127-135

Jinfeng Liang, Wangdong Jin, Haibin Wei, Hongwen Li, Fei Jia, Jing Qian, Hongcui Liu, Yanfeng Huang, Chunqi Li, Li Zhou, Thomas Efferth  
リリース：2016年5月11日

[概要](#)[全文PDF \[2M\]](#)

クエチアピンフマル酸塩 (QF) は、統合失調症の第一選択治療に広く使用されている抗精神病薬であり、ヒトでの忍容性とコンプライアンスが良好で、肝臓に対する副作用は観察されていません。迅速な薬物スクリーニングと急性毒性評価に利用できるゼブラフィッシュを利用して、私たちの研究は初めてQFの特定の肝毒性を決定し、この一般的に使用される薬物のヒトに対する潜在的な安全上の危険性を示しています。

[ページトップ](#)

文字

[ケイ皮酸メチルは、ラット胸腺細胞の過酸化水素によって誘発される酸化ストレスに対する細胞の脆弱性を増加させます](#)

Vol.3, No.3, p.121-125

都築博光、井上翔太、小林大紀、ガントゥルガ・ウガンバーター、金丸香織、横井川久美雄、大山康夫

リリース : 2016年5月11日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

ケイ皮酸メチル (MC) およびMCを含むエッセンシャルオイルは、とりわけ、有益な抗菌、抗真菌、および殺虫効果を持っています。このような効果は、MCの殺生物作用に関連しています。MCの抗酸化作用は他の場所でも報告されています。MCは酸化ストレスにさらされた細胞に対して細胞毒性がある可能性があることが示唆されています。この可能性をテストするために、ラット胸腺細胞が過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) によって誘発される酸化ストレスにさらされている間に、MCがラット胸腺細胞に及ぼす影響を調べました。適切な蛍光プローブを用いたフローサイトメトリー技術を定量化に使用しました。MCは、酸化ストレスに対する細胞の脆弱性を増加経路細胞死プロセスの加速および/または酸化ストレスの増強。MCの使用は、その有益な作用のために広く普及しているため、MCが酸化ストレス下で有効であるかどうかにさらに注意を払う必要があります。

[ページトップ](#)

文字

[ヒトの癌MDA-MB-231細胞における \(-\)-キシサンタチンを介した抗増殖効果へのFosBの関与の可能性](#)

Vol.3, No.3, p.115-119

武田修宗、岡島俊輔、野口桃子、三好博子、国芳国芳、松本健二、新堂満、荒巻博典  
リリース : 2016年5月11日

[概要](#)[全文PDF \[287K\]](#)

がん細胞は、抗がん剤に対する耐性を発達させる可能性があります。この治療に対する耐性にはいくつかのメカニズムが示唆されていますが、さらに詳細な研究が必要です。歴史的に、セスキテルペンラクトン (SL) は、その化学的性質により、ヒトおよび動物に毒性を示すことが示されています。これまでに同定されたSLの中で、(-)-xanthatinは、もともと *Xanthiumstrumarium* からの抽出物で得られました。動物への毒性が少ないと報告されています。さらに、蓄積された証拠は、いくつかのSLが癌細胞を殺すことができることを示唆しています。そのため、(-)-キシサンタチンに焦点を当て、純粋な形を得るためにSLの化学合成法を確立しました。(-)-キシサンタチンは、GADD45 $\gamma$ 、腫瘍抑制遺伝子、その他の分子標的の誘導を伴うメカニズムを介して、非常に攻撃的な(低分化)ヒトMDA-MB-231乳癌細胞に対して抗増殖効果を発揮することを示しましたが、分子はまだ識別されていません。本研究では、化学合成された純粋な(-)-キシサンタチンを使用して、(-)-キシサンタチンを介した細胞死に関与する標的を調査しました。得られた結果は、FosBの著しい増加を明らかにしました。N-アセチル-L-システイン (ROS除去剤)。(-)-キシサンタチン誘発細胞死へのFosBの関与の可能性について説明します。

[ページトップ](#)

文字

[培養血管内皮細胞における1,10-フェナントロリンまたは2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリンとの亜鉛、銅およびロジウム複合体の細胞毒性](#)

Vol.3, No.3, p.109-113

原毅人、松崎博香、中村武弘、吉田英子、大久保隆典、丸山博樹、山本千佳、齋藤真一、梶敏之  
リリース : 2016年5月11日

[概要](#)[全文PDF \[3M\]](#)

有機構造と金属原子を持つ有機無機ハイブリッド分子は、その成分とは明らかに異なるさまざまな生物活性を示すことができます。したがって、有機-無機ハイブリッド分子は、生物学的システムを分析するための効果的なツールと見なされます。ここでは、培養血管内皮細胞における、一般的なリガンドとして1,10-フェナントロリンまたは2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリンのいずれかを使用して、亜鉛、銅、およびロジウム錯体の細胞毒性を調査しました。銅錯体、すなわち、ジクロロ(1,10-フェナントロリン)銅およびジクロロ(2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリン)銅は、細胞内にかなりの蓄積を伴う高い細胞毒性を示した。カリウムテトラクロロ(1,10-フェナントロリン)ロデートも細胞毒性とかなりの蓄積を示した。したがって、

[ページトップ](#)

[ラットのパーキンソン病のロテノンモデルにおける主要組織適合遺伝子複合体の発現](#)

Vol.3, No.3, p.101-108

石戸正美、島谷栄子

リリース日：2016年4月20日

[概要](#)[全文PDF \[2M\]](#)

動物モデルは、パーキンソン病などの神経変性疾患の病因を特定するのに役立ちます。ここでは、ラットのパーキンソン病のロテノンモデルのトランスクリプトーム解析を実施しました。9週齢のWistarラットを3mg / kg / dayのロテノンに14日間暴露すると、自発運動活動が対照ラットの49%に低下した。免疫組織化学的分析により、ロテノン処理ラットの黒質における主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子の発現の増加が明らかになりました。これは、DNAアレイ分析によって推定されました。さらに、トランスクリプトームの遺伝子セット濃縮分析により、TNF- $\alpha$ を含むサイトカインネットワークの存在が抽出されました。これらのタンパク質の発現は、病気の進行した状態で減少する傾向がありました。したがって、

[ページトップ](#)

文字

[医薬品の吸収、分布、代謝、排泄、および毒性を評価するための、初代ヒト肝細胞の代替としてのヒトiPS細胞由来肝細胞の要件](#)

Vol.3, No.3, p.89-99

荒木哲郎、岩崎典彦、石黒直樹、坂本敦、永田圭佑、大淵正人、森口博之、本井真希子、新京楽、本間敏樹、坂本栄、井上智晶、井上智晶、中西康晴

リリース：2016年4月5日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)[補足データ](#)

薬物誘発性肝障害の予測は、医薬品の研究開発にとって依然として大きな課題です。初代ヒト肝細胞 (PHH) は、*in vitro*でのヒトの薬物代謝、薬物間相互作用 (DDI)、および肝毒性を調べるためのゴールドスタンダードの細胞源です。しかし、それらの供給は研究所の需要を十分に満たしていないため、PHHのロット数は限られています。最近、ヒトiPS細胞由来の肝細胞が報告されており、PHHの代替として使用されることが期待されています。ただし、これらのヒトiPS由来肝細胞の薬物代謝活性は十分に特徴付けられておらず、PHH代替物の定量的目標値は不明なままです。この研究では、薬物代謝とDDIにおけるPHHの特性を明らかにするために、4つのベンダーから市販のPHHロットの179のデータシートを収集しました。主要な薬物代謝酵素 (CYP3A4 / 5、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、UGT、およびSULT) と薬物トランスポーターの活性の最も頻りに観察される値の範囲 (MFR) を特定しました。また、また、CYP1A2、CYP2B6、およびCYP3AのmRNAレベルと酵素活性レベルの両方で、各典型的なインデューサーによるCYP誘導の倍数変化のMFRを特定しました。これらのMFRは、吸収、分布、代謝、排泄、および毒性を評価するための製薬研究において、PHHの代替としてヒトiPS細胞由来肝細胞を開発および評価する最初のマイルストーンであることをお勧めします。

[ページトップ](#)[バック](#)