



2017-Vol. 4 No. 5

バック

2017-Vol. 4

文字

[2004年から2015年の間に日本の規制当局に提出されたヒト用抗生物質の*invitro*遺伝毒性試験パッケージ](#)

Vol.4, No.5, p.241-245

関沢新一、星野由紀子、高須愛子
リリース：2017年10月18日

[概要](#)
[全文PDF \[306K\]](#)

エームス試験は、薬物の変異原性評価に使用されます。ただし、殺菌性化合物の正確な遺伝毒性プロファイルを提供しない場合があります。この研究は、1) 実行された遺伝子毒性アッセイの総数（#アッセイ）が他の薬剤、特に抗ウイルス薬の開発中よりも抗生物質の開発中に多かったかどうか、おそらく追加の評価が必要かどうか、2) 最大エームス試験の用量は、抗生物質に対して代替アッセイが実施された場合は少なく、3) 過去10年間に特定の代替アッセイが#アッセイを最小限に抑える利点があるかどうか。2004年から2015年の間に日本の医薬品医療機器総合機構に提出された遺伝毒性データが使用されました。#アッセイ抗生物質の場合、エームス試験の最大投与量はより多く、より低かった。これは、代替の変異原性アッセイが実施された場合により明白であった。代替手段として、マウスリンパ腫アッセイまたはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子変異アッセイを優先的に実施した。抗生物質の開発については、抗生物質の遺伝毒性の可能性をよりよく理解するために、好ましい遺伝毒性試験パッケージについて将来議論する必要があります。

[ページトップ](#)

原著

[多環芳香族炭化水素のCYP3A4誘導メカニズムは、PXR結合要素においてリファンピシンの誘導メカニズムとは異なります。](#)

Vol.4, No.5, p.229-239

荒津裕介、小田切レオ、庄司理恵、渡邊航樹、熊谷武、新堂沢子、佐々木隆光、永田清
リリース：2017年10月5日

[概要](#)
[全文PDF \[909K\]](#)

CYP3A4は、薬物間相互作用を引き起こすさまざまな化合物によって誘発される重要な薬物代謝酵素です。ただし、CYP3A4誘導の分子メカニズムは完全に理解されていません。CYP3A4誘導は、いくつかのPXR結合要素への結合を介したプレグナンX受容体（PXR）によって引き起こされます。これらの要素は、裏返した反復は、6個のプロモーター領域および遠位核内受容体結合素子1（DNR-1）中のヌクレオチドと同様のエンハンサー領域におけるCYP3A4誘導（eNR3A4）にとって必須遠位核内受容体結合要素によって分離含むCYP3A4遺伝子。最近、アントラセンを含む多環芳香族炭化水素が、典型的なPXRリガンドであるリファンピシン（RF）とは異なる誘導プロファイルでHepG2細胞にCYP3A4を誘導することを発見しました。eNR3A4 DNAフラグメントがCYP3A4プロモーター（-362塩基）に直接結合するCYP3A4レポータープラスミドをレポーターアッセイで評価したところ、ジベンゾ[a, h]アントラセン（DBA）はレポーター活性を誘導しましたが、RFは誘導しませんでした。RFによってレポーター活性を誘導するには、eNR3A4（リファンピシンeNR3A4 : reNR3A4）DNAフラグメントの5'上流に14ヌクレオチド以上が必要でした。ただし、eNR3A4とreNR3A4はdNR-1なしで組換えPXRに反応しませんでした。これらの結果は、eNR3A4とreNR3A4がそれぞれDBAとRFによるCYP3A4誘導に必要であり、dNR-1がPXRを介した完全な誘導に不可欠であることを示唆しています。

[ページトップ](#)

[ラットにおけるL-シトルリンの4週間の強制経口投与毒性試験](#)

Vol.4, No.5, p.219-227

森田正彦、山口剛史、森下浩二、神村綾子

リリース：2017年9月27日

[概要](#)[全文PDF \[680K\]](#)

L-シトルリンの安全性は、オスとメスのSprague-Dawleyラットで、2,000 mg / kg / 日の用量レベルで4週間強制経口投与することにより調査されました。投与期間後、動物を犠牲にした。結果では、全身状態、臨床観察、体重、食物消費、眼科、尿検査、血液学、血液化学、臓器重量、または剖検に毒物学的に有意な変化はありませんでした。組織病理学的評価では、胃の限局隆起における扁平上皮細胞過形成が、試験群の一部の雄および雌で観察された。しかし、病変は限定的であり、その組織はげっ歯類に特異的です。したがって、毒物学的に重要性が低いと見なされました。

[ページトップ](#)[ラットにおけるN-フェニル-1-ナフチルアミンの28日間の反復経口投与における毒性](#)

Vol.4, No.5, p.207-218

田辺志堀、大原正仁、伊藤正仁、野田敦、小林勝美、松本真理子、広瀬明彦

リリース：2017年9月13日

[概要](#)[全文PDF \[211K\]](#)

Nの毒性を評価するには、N-フェニル-1-ナフチルアミン、Sprague Dawleyラットに、0、4、20、100、および500 mg / kg / 日の用量で28日間、毎日経口強制飼養により化学物質を繰り返し投与し、その後14日間の回復期間を設けました。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な減少または減少傾向、および網状赤血球数の有意な増加が、雄および雌のラットの両方で500 mg / kgの用量で観察されました。500 mg / kgを投与された雄ラットで、血中尿素窒素およびナトリウムレベルの増加が観察されました。500 mg / kgを投与された雌ラットでは、血清総タンパク質、アルブミン、カルシウムのレベル、およびアルブミン/グロブリン比の増加が観察されました。100 mg / kgを投与された雌ラットの相対肝臓重量の増加、および500 mg / kgを投与された雄ラットと雌ラットの両方の絶対および相対肝臓重量の増加が観察された。500 mg / kgを投与された雌ラットでは、脾臓の絶対重量と相対重量、および腎臓の絶対重量の増加が観察された。脾臓における小葉中心性肝細胞の肥大および髄外造血が、100および500mg / kgの用量で雄および雌ラットの両方で観察された。500 mg / kgを投与した雄ラットと雌ラットの両方で、尿細管性拡張と乳頭壊死が観察された。これらの変化は、回復期に可逆的な傾向がありました。これらの結果に基づいて、無毒性量の500 mg / kgを投与された雌ラットでは、脾臓の絶対重量と相対重量、および腎臓の絶対重量の増加が観察された。脾臓における小葉中心性肝細胞の肥大および髄外造血が、100および500mg / kgの用量で雄および雌ラットの両方で観察された。500 mg / kgを投与した雄ラットと雌ラットの両方で、尿細管性拡張と乳頭壊死が観察された。これらの変化は、回復期に可逆的な傾向がありました。これらの結果に基づいて、無毒性量の500 mg / kgを投与された雌ラットでは、脾臓の絶対重量と相対重量、および腎臓の絶対重量の増加が観察された。脾臓における小葉中心性肝細胞の肥大および髄外造血が、100および500mg / kgの用量で雄および雌ラットの両方で観察された。500 mg / kgを投与した雄ラットと雌ラットの両方で、尿細管性拡張と乳頭壊死が観察された。これらの変化は、回復期に可逆的な傾向がありました。これらの結果に基づいて、無毒性量の500 mg / kgを投与した雄ラットと雌ラットの両方で、尿細管性拡張と乳頭壊死が観察された。これらの変化は、回復期に可逆的な傾向がありました。これらの結果に基づいて、無毒性量の毎日28日間繰り返し経口投与した後のN-フェニル-1-ナフチルアミンは、雌雄ともに20mg / kg / 日であると決定された。

[ページトップ](#)[有機リン系殺虫剤ジクロルボスは、ラットの男性生殖器的脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害します](#)

Vol.4, No.5, p.201-205

大矢直子、伊藤道哉、上島道弘

リリース：2017年8月30日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

有機リン（OP）殺虫剤は、農作物や住居を保護するために世界中で使用されています。これらの化学物質は、アセチルコリンエステラーゼを含む多様なセリン加水分解酵素をリン酸化します。それらの中で、脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）とモノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）、男性の生殖器官の内在性カンナビノイドシグナル伝達システム（ECS）のコンポーネントは、OP殺虫剤誘発精子毒性の候補ターゲットです。男性の生殖付属器官のECSに対するOP殺虫剤の影響はまだ調査されていません。本研究では、男性の生殖器官におけるFAAHおよびMAGLに対するジクロロボス（DDVP）の潜在的な抑制効果を調べました。試験管内でスクリーニングアッセイは、Wistarラットの精巣、精巣上体、前立腺、および精嚢のサンプルを使用して、フルオロホスホネート化学プローブを用いた活性ベースのタンパク質プロファイリングによって実施されました。次に、0、5、または10 mg / kg DDVPを週6日、9週間経口投与したラットの臓器を使用して、*ex vivo*アッセイを実施しました。インビトロアッセイは、DDVPがラット精巣、精巣上体、および前立腺のプロテオームにおいてFAAHを阻害しましたが、MAGLをほとんど阻害しなかったことを示した。DDVPは精嚢のFAAHとMAGLを阻害できませんでした。エクスピボアッセイにより、DDVP処理ラットの前立腺、精巣、精巣上体のプロテオームにおけるFAAHの阻害が確認されました。これは、形態学的に異常な精子と精子の運動性の低下を示しました。結論として、DDVPは精嚢を除く男性の生殖器官でFAAHの活性を低下させたが、MAGLの活性は低下させなかった。前立腺の関与が初めて実証されました。これらの臓器における内在性カンナビノイドシグナル伝達阻害は、精漿の質の低下を介して精子の異常に寄与する可能性があります。

[ページトップ](#)

毒物学レポート

[マウス脳および神経芽細胞腫細胞株、C-1300N18およびNB2aにおける39のCyp mRNAの発現レベル-Cyp1b1の強力な発現](#)

Vol.4, No.5, p.195-200

山織聡、江栄栄、前田千佳子、小川理沙、岡崎博之、荒巻博典、渡邊一仁
リリース：2017年8月24日

概要

全文PDF [184K]

マウス脳および神経芽細胞腫細胞株、C-1300N18およびNB2aにおける39 Cyp酵素のmRNAレベルの分析は、リアルタイム逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応を使用して実行されました。相対的な発現レベルは、正規化されたβ-アクチンレベルによって定量化され、マウスの脳で豊富に発現されているカンナビノイド受容体（CB1R）のmRNA発現レベルと比較されました。マウス脳、C-1300N18、およびNB2a細胞におけるCB1Rの平均 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ は、それぞれ1.043、1.003、および1.005でした。マウス脳内のCyp mRNAの中で、Cyp1b1 mRNAが最も豊富に発現し（ $2^{-\Delta\Delta Ct} = 0.310$ ）、次にCyp46a1 mRNA（0.246）が続きました。中程度に発現した他のCyp mRNA（0.011~0.117）は、Cyp1a1、1a2、2b10、2c29、2c50、2d9、2d10、2d12、2d22、2d26、3a11、3a41、4f14、4f15、4f16、および4x1でした。一方、39個のCyp mRNAのうち10個（Cyp 2b9、2b13、2b19、2c37、2c38、2c55、3a44、4a12、4a14、および4f18）は検出できませんでした（ $2^{-\Delta\Delta Ct} < 0.001$ ）。神経芽細胞腫細胞株であるC-1300N18およびNB2aでは、Cyp1b1 mRNAも最も豊富で優先的に発現し、CB1Rに対する相対的な発現レベルはそれぞれ4.674および5.084でした。他の13のCyp mRNA（Cyp1a1、1a2、2a5、2b10、2c44、2c50、2c55、2d10、2d22、3a11、4f13、4f15、および4f16）が神経芽細胞腫細胞株で検出されたのに対し、17のCyp mRNA（Cyp2c29、2c37、2c39）、2c40、2d12、2d34、2e1、3a16、3a25、3a41、3a44、4a10、4a12、4a14、4f14、4x1、および46a1）は現在の条件ではありませんでした。Cyp mRNA発現のパターンは、両方の神経芽細胞腫細胞株で類似していた。現在の結果は、マウスの脳および神経芽細胞腫細胞株における特定のCyp酵素の重要性に関する基本的かつ有用な情報を提供します。

[ページトップ](#)

[バック](#)