



2018-Vol. 5 No. 1

バック

2018-Vol. 5

文字

[ラットコメットアッセイによる2-アセチルアミノフルオレン、ジウロン、およびテレフタル酸による膀胱DNA損傷の評価](#)

Vol.5, No.1, p.63-69

京屋隆弘、岩元里夏、島村優子、寺田めぐみ、増田修一
リリース：2018年3月20日

[概要](#)
[全文PDF \[801K\]](#)

長期毒性試験で膀胱に腫瘍を誘発する化学物質は、亜急性毒性試験で前癌病変である過形成を誘発することがよくあります。膀胱に誘発された過形成が初期段階で遺伝毒性に起因するかどうかを決定することは、ヒトへの発がん性の外挿にとって重要です。*in vivo*でコメットアッセイは、膀胱の遺伝毒性の短期評価に適しています。2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF)、ジウロン、およびテレフタル酸 (TPA) は、長期毒性試験でさまざまなメカニズムによってラット膀胱に腫瘍を誘発することが知られていますが、これまでのところ、評価のための膀胱コメットアッセイに関する報告はありません。短期毒性試験におけるこれらの化合物の分析。ここでは、亜急性毒性試験で過形成を誘発するジウロンとTPAの過形成誘発が報告されているラット系統と、腫瘍が発生しているラット系統を用いて、ラット膀胱の短期評価用コメットアッセイを評価した。2-AAFの長期毒性試験で観察された。これらの化合物のそれぞれのDNA損傷特性に関して、結果は、典型的な遺伝毒性膀胱発がん物質である2-AAFに対して陽性でした。しかし、代謝物の化学的作用と尿中結晶による物理的細胞毒性によって過形成を誘発するジウロンとTPAはそれぞれ陰性です。したがって、短期間のラット膀胱のコメットアッセイインビボ遺伝毒性試験は、膀胱の過形成を誘発する化合物の遺伝毒性を短期的に評価するための有用で便利な方法であると考えられています。

[ページトップ](#)

文字

[テレフタル酸投与ラットの膀胱上皮の走査型電子顕微鏡分析：急性毒性試験の事例](#)

Vol.5, No.1, p.57-62

京屋隆弘、寺田めぐみ
リリース：2018年3月9日

[概要](#)
[全文PDF \[3M\]](#)

テレフタル酸 (TPA) は、ラットの膀胱における尿路結石の物理的細胞毒性のために腫瘍を誘発したことが観察されました。急性毒性試験では、膀胱上皮の尿中結晶と細胞毒性を観察することにより、ヒトへの外挿を急いで評価しました。TPAの急性毒性試験において、尿の結晶とそれに対応する膀胱の上皮の変化を観察できるかどうかを調べた。2,000mg / kg体重の用量レベルのTPAを21時間間隔で強制経口投与により2回投与し、2回目の投与の3、6、9時間後に走査型電子顕微鏡 (SEM) を使用して膀胱粘膜上皮を観察した。その結果、2回目の投与から6時間後と9時間後に膀胱表面に微結晶が観察された。細胞毒性の影響と考えられる膀胱表面の小さな隆起が2回目の投与の9時間後に観察された。しかしながら、これらは、TPAのピヒクルである0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液のみを投与されたラットでは観察されなかった。この試験では、物質が短期間で尿中に結晶を誘発する場合、急性毒性試験でSEMを使用して尿中結晶と膀胱上皮の変化を検出できることが示唆された。

[ページトップ](#)

原著

[妊娠後期の妊娠マウスへのミダゾラム投与後の胎児脳へのミダゾラムおよび1'-ヒドロキシミダゾラムの豊富な移動](#)

Vol.5, No.1, p.49-56

北岡聡、鳩貝城、新倉奈天子、平田美穂、深澤直人、宮崎悟、山口直人、原田正平、笹津正奈穂、杉山清、落合涉
リリース：2018年3月7日

概要

全文PDF [513K]

ミダゾラムは、妊娠後期のけいれん発作の治療または帝王切開時の麻酔薬として使用されます。ただし、その安全性は検証されていません。ミダゾラムの胎児の脳への移動と蓄積が明らかになれば、胎児の脳への損傷の程度を予測することができます。したがって、ミダゾラムとその活性代謝物1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動を調査しました。ミダゾラムは妊娠後期（E14.5）に妊娠中のマウスに静脈内投与され、ミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの母体の脳と血漿、および胎児の脳への移動が経時的に分析されました。ミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳レベルは、母体の脳の44.7%と44.5%と高かった。さらに、母親と胎児の両方が1'を表現しました。ミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの1脳比。母親と胎児の両方で、ミダゾラムの脳への移動は、1'-ヒドロキシミダゾラムの移動よりも高かった。この研究では、母体の脳のミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの約半分が胎児の脳に移されました。妊娠後期には、胎児の脳の神経幹細胞がニューロンとグリア細胞に分化し、高次脳機能が発達します。本研究では、この期間中にミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動の増加を観察しました。したがって、第2トリメスター後のミダゾラムを使用した場合でも、胎児に神経発達への損傷が観察される可能性があります。ミダゾラムの脳への移動は、1'-ヒドロキシミダゾラムの移動よりも高かった。この研究では、母体の脳のミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの約半分が胎児の脳に移されました。妊娠後期には、胎児の脳の神経幹細胞がニューロンとグリア細胞に分化し、高次脳機能が発達します。本研究では、この期間中にミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動の増加を観察しました。したがって、第2トリメスター後のミダゾラムを使用した場合でも、胎児に神経発達への損傷が観察される可能性があります。ミダゾラムの脳への移動は、1'-ヒドロキシミダゾラムの移動よりも高かった。この研究では、母体の脳のミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの約半分が胎児の脳に移されました。妊娠後期には、胎児の脳の神経幹細胞がニューロンとグリア細胞に分化し、高次脳機能が発達します。本研究では、この期間中にミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動の増加を観察しました。したがって、第2トリメスター後のミダゾラムを使用した場合でも、胎児に神経発達への損傷が観察される可能性があります。胎児の脳の神経幹細胞はニューロンとグリア細胞に分化し、より高い脳機能が発達します。本研究では、この期間中にミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動の増加を観察しました。したがって、第2トリメスター後のミダゾラムを使用した場合でも、胎児に神経発達への損傷が観察される可能性があります。胎児の脳の神経幹細胞はニューロンとグリア細胞に分化し、より高い脳機能が発達します。本研究では、この期間中にミダゾラムと1'-ヒドロキシミダゾラムの胎児の脳への移動の増加を観察しました。したがって、第2トリメスター後のミダゾラムを使用した場合でも、胎児に神経発達への損傷が観察される可能性があります。

ページトップ

原著

[ラットに筋肉内注射により投与されるTolllike受容体5アゴニストであるKMRC011の亜急性毒性評価](#)

Vol.5, No.1, p.33-48

カン・ミンソン、キム・ミンソク、キム・ソンファン、キム・ドイン、キム・ヒョンヨン、リム・クアンヒョン、ハン・スチョル、イ・キュホン、イ・ウジョン、チェ・チミン、イ・ホンス、キム・ジョンチュン
リリース：2018年3月7日

概要

全文PDF [3M]

本研究では、Sprague-Dawleyラットに4週間繰り返し筋肉内注射することにより、Tolllike受容体5アゴニストであるKMRC011の潜在的な亜急性毒性を調査しました。試験品は、ラットに筋肉内注射により、0、0.06、0.13、0.25mg / kg / 日の用量で4週間1日1回投与された。治療期間の終わりに、10匹のラット/性別/グループが犠牲にされた。ビヒクル対照群および高用量群の残りの5匹のラット/性別について、2週間（回復期間）無治療で試験を継続した。試験期間中、臨床徴候、死亡率、体重、摂餌量、検眼鏡検査、尿検査、血液学、血清生化学、肉眼的所見、臓器重量、および組織病理学を調べた。血液学的調査により、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン値と絶対および相対網状赤血球数の増加。組織病理学的評価は、盲腸における炎症性細胞浸潤、十二指腸におけるリンパ球浸潤、および男性および女性ラットにおける大腿骨-脛骨関節/骨髄および胸骨/骨髄における造血の発生率の増加を示した。これらの変化は、2週間の回復期間後に減少するか、観察されなくなりました。これは、これらが可逆的な変化であることを示しています。それ以外の場合、どの治療群でも副作用は観察されませんでした。これらの結果に基づいて、無毒性量はラットで0.25mg / kg / 日を超えると考えられた。十二指腸でのリンパ球浸潤、および雄および雌ラットの大腿骨-脛骨関節/骨髄および胸骨/骨髄での造血。これらの変化は、2週間の回復期間後に減少するか、観察されなくなりました。これは、これらが可逆的な変化であることを示しています。それ以外の場合、どの治療群でも副作用は観察されませんでした。これらの結果に基づいて、無毒性量はラットで0.25mg / kg / 日を超えると考えられた。十二指腸でのリンパ球浸潤、および雄および雌ラットの大腿骨-脛骨関節/骨髄および胸骨/骨髄での

造血。これらの変化は、2週間の回復期間後に減少するか、観察されなくなりました。これは、これらが可逆的な変化であることを示しています。それ以外の場合、どの治療群でも副作用は観察されませんでした。これらの結果に基づいて、無毒性量はラットで0.25mg / kg /日を超えると考えられた。

[ページトップ](#)

原著

[ニトレンウムイオンの安定性と比較インビトロおよびインビボで4つのアニリン誘導体と
の間の遺伝毒性、](#)

Vol.5, No.1, p.21-32

鈴木英和、二ノ雪拓也、林あゆみ、長谷靖典、松井拓哉、内藤勝、菅井正一郎
リリース：2018年2月21日

[概要](#)

[全文PDF \[255K\]](#)

推定ニトレンウムイオンの安定性インシリコ分析およびインビトロおよびインビボの4つのアニリン誘導体、2-クロロ-4-メチルアニリン (2C4MA)、4-クロロ-2-メチルアニリン (4C2MA)、2-クロロ-4,5-ジフルオロアニリン (2C4,5DFA) および4-トリフルオロメチルアニリン (4TFMA) の遺伝毒性を比較しました。2C4MA、4C2MA、2C4、5DFA、4TFMAのニトレンウムイオンの安定性の指標としてのAM1値は、それぞれ-5.38、-4.67、8.36、16.6 kcal / molであり、2C4MAと4C2MAの変異原性の可能性が高いことを示しています。2C4,5DFAおよび4-TFMAの場合は低くなります。2C4MAおよび4C2MAのS9混合物を用いたエームス試験で決定された特定の変異原性は、それぞれ4,067および12,500復帰突然変異体/ mg /プレートでした。エームス試験の結果があいまいであったため、2C4,5DFAの特定の変異原性を決定できませんでした。4つのアニリン誘導体の中で、エームス試験でS9混合の有無にかかわらず、4TFMAのみが陽性の結果を示し、4TFMAの比変異原性は、S9混合の有無にかかわらずTA100でそれぞれ1,590および1,910復帰突然変異体/ mg /プレートでした。これらの結果は、変異原性の可能性が2C4MAおよび4C2MAで高く、2C4,5DFAおよび4TFMAで低いことを示しています。インビボ遺伝毒性は、2C4MA、4C2MAおよび2C4,5DFAに対して陽性であり、4TFMAに対して陰性である。結果インシリコで解析し、*in vitro*および*in vivo*での遺伝毒性試験は、強力な変異原性 (2C4MAと4C2MA) を有するアニリン誘導体が一致していたが、弱い変異原性 (2C4,5DFAと4TFMA) とのそれらのためではなかったです。発がん性のリスクについて慎重に評価は組み合わせて弱い変異原性を有するアニリン誘導体に必要なインシリコで解析し、インビトロおよびインビボでの遺伝毒性試験。

[ページトップ](#)

原著

[マウスのグルコキナーゼ活性化因子によって誘発される肝臓トリグリセリドレベルの増加](#)

Vol.5, No.1, p.13-20

名川淳一、安井真理、片柳敦子、白井光幸、浅井文利
リリース：2018年2月6日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

グルコキナーゼ (GK) は、グルコースのグルコース-6-リン酸へのリン酸化を触媒する酵素であり、膵臓のβ細胞からのインスリンの分泌と肝臓でのグルコース代謝を調節することにより、グルコースの恒常性を維持する上で重要な役割を果たします。最近、GK活性化因子は2型糖尿病 (T2DM) の新しい治療薬として期待されています。ただし、血漿トリグリセリド (TG) レベルの増加は、GK活性化因子の開発の主要な問題の1つです。この研究では、GK活性化因子GKA50がマウスの血漿および肝臓TGに及ぼす影響を評価しました。雄のCD-1マウスにピヒクルまたはGKA50 (15、30、または60 mg / kg) を単回経口投与し、血漿グルコースおよびインスリンレベルを測定しました。次に、CD-1マウスにピヒクルまたはGKA50 (20または60 mg / kg) を1日1回4日間経口投与し、臨床徴候、体重、食物消費、血液化学、および肝臓TGが評価されました。単回経口投与試験では、血漿グルコースレベルの用量依存的な減少と血漿インスリンレベルの増加が観察されました。4日間の反復投与試験では、臨床徴候、体重、摂餌量、または血漿TGレベルに治療に関連した変化はありませんでした。60 mg / kg群では、肝臓のTGレベルの有意な増加が観察された。さらに、TG種の組成の詳細な分析により、主に18 : 1の脂肪酸で構成されるTGの著しい増加が明らかになりました。この研究は、GKA50がインスリン分泌と肝臓のグルコース利用を増強し、主に18 : 1の脂肪酸で構成されている肝臓のTGを増加させることを明らかにしました。血漿グルコースレベルの用量依存的な減少および血漿インスリンレベルの増加が観察された。4日間の反復投与試験では、臨床徴候、体重、摂餌量、または血漿TGレベルに治療に関連した変化はありませんでした。60 mg / kg群では、肝臓のTGレベルの有意な増加が観察された。さらに、TG種の組成の詳細な分析により、主に18 : 1の脂肪酸で構成されるTGの著しい増加が明らかになりました。この研究は、GKA50がインスリン分泌と肝臓のグルコース利用を増強し、主に18 : 1の脂肪酸で構成されている肝臓のTGを増加させるこ

とを明らかにしました。血漿グルコースレベルの用量依存的な減少および血漿インスリンレベルの増加が観察された。4日間の反復投与試験では、臨床徴候、体重、摂餌量、または血漿TGレベルに治療に関連した変化はありませんでした。60 mg / kg群では、肝臓のTGレベルの有意な増加が観察された。さらに、TG種の組成の詳細な分析により、主に18 : 1の脂肪酸で構成されるTGの著しい増加が明らかになりました。この研究は、GKA50がインスリン分泌と肝臓のグルコース利用を増強し、主に18 : 1の脂肪酸で構成されている肝臓のTGを増加させることを明らかにしました。肝臓のTGレベルの有意な増加が観察された。さらに、TG種の組成の詳細な分析により、主に18 : 1の脂肪酸で構成されるTGの著しい増加が明らかになりました。この研究は、GKA50がインスリン分泌と肝臓のグルコース利用を増強し、主に18 : 1の脂肪酸で構成されている肝臓のTGを増加させることを明らかにしました。

[ページトップ](#)

原著

[ラットにおける殺虫剤相乗剤N-\(2-エチルヘキシル\)-1-イソプロピル-4-メチルピシクロ\[2.2.2\]オクト-5-エン-2,3-ジカルボキシイミドの28日間反復経口投与毒性試験](#)

Vol.5, No.1, p.1-11

松本真理子、古川正敏、小林勝美、磯隆子、五十嵐敏、山田隆、広瀬明彦
リリース：2018年1月19日

[概要](#)

[全文PDF \[254K\]](#)

N-(2-エチルヘキシル)-1-イソプロピル-4-メチルピシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-2,3-ジカルボキシイミド (Synepirin 500; CAS : 13358-11-7) は、相乗剤として使用されます。農薬成分をより効果的にする化学物質。人々は、この化学物質を含む殺虫剤を使用することによって、または食品中の残留物から、シネピリン500にさらされる可能性があります。日本政府は、既存の化学試験プログラムの対象物質としてこの化学物質を選択しました。Ctrl : CD (SD) ラットに、0、40、200、および1000 mg / kg / dayのシネピリン500を28日間強制経口投与した後、14日間の回復期間を設けました。下痢または軟便が雌雄ともに1000mg / kg / 日で観察された。肝臓の絶対重量および/または相対重量は、雌で40 mg / kg / 日以上、雄で200 mg / kg / 日以上で有意に増加した。甲状腺の絶対重量および/または相対重量は、1000 mg / kg / 日で雌雄ともに有意に増加した。これらの変化は、女性の回復期間の終わりにまだ重要でした。40mg / kg / 日以上を投与された雄で、有意に延長されたプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間が観察されました。肝臓と甲状腺の組織病理学的変化は、1000mg / kg / 日で雌雄ともに観察された。肝臓への影響に基づいて、シネピリン500の反復投与で観察された最低の有害作用のレベルは、ラットで40mg / kg / 日であると判断されました。

[ページトップ](#)

[バック](#)