



## 2018-Vol. 5 No. 6

バック

## 2018-Vol. 5

毒物学レポート

[サイクリン依存性キナーゼ阻害剤p21 / Cip1は、正常な肝細胞由来細胞におけるプロテアソーム活性化因子PA28γの発現をダウンレギュレートします](#)

Vol.5, No.6, p.203-207

藤野朋文、大島敏幸、早川真紀夫

リリース：2018年12月28日

[概要](#)
[全文PDF \[1M\]](#)

胆汁酸活性化核内受容体であるファルネソイドX受容体 (FXR) のノックダウンにより、正常な肝細胞由来細胞株Fa2N-4および肝細胞癌細胞株HepG2のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤p21 / Cip1のmRNAレベルが上昇することを以前に報告しました。HepG2細胞のp21 / Cip1タンパク質レベルもFXRノックダウンによって増加しますが、p21 / Cip1 mRNAのレベルの上昇は、Fa2N-4細胞のp21 / Cip1タンパク質レベルの増加を引き起こさず、p21 / Cip1発現の転写後抑制を示しますFa2N-4細胞で。プロテアソームによるp21 / Cip1の分解は、20Sプロテアソームの活性化因子であるPA28γによって媒介されることを考慮して、p21 / Cip1がHepG2およびFa2N-4細胞におけるプロテアソーム活性化因子であるPA28γの発現を調節するかどうかを調べました。Fa2N-4細胞では、p21 / Cip1の異所性発現は、PA28γのmRNAおよびタンパク質レベルを増加させました。PA28γの発現は、p21 / Cip1のノックダウンによってダウンレギュレートされました。対照的に、HepG2細胞では、異所性発現もp21 / Cip1のノックダウンもPA28γの発現に影響を与えませんでした。したがって、p21 / Cip1は、正常な肝細胞由来細胞でプロテアソーム活性化因子PA28γの発現を刺激することにより、転写後の方法で自身の発現をダウンレギュレートする可能性があります。肝細胞癌細胞は、p21 / Cip1発現のそのようなフィードバック調節を欠いています。

[ページトップ](#)

ミニレビュー

[ロテノンによるラット行動表現型の時間的転換ウィンドウ](#)

Vol.5, No.6, p.195-202

石戸正美

リリース：2018年12月28日

[概要](#)
[全文PDF \[13M\]](#)

人間の神経疾患の動物モデルの利用可能性は、それらの病因を明らかにすることに貢献しています。特に、ドーパミン作動性神経変性は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) およびパーキンソン病のラットモデルに対応するロテノンなどの化学物質へのラットの曝露によって示されています。ロテノンの単一の化学物質は、2つの行動表現型を引き起こし、どちらも完全に反対です。多動性または活動低下。それらは、化学物質への曝露の異なるタイミング、新生児期、または成人期によって作成され、2つの行動表現型の一時的な転換点があることを示唆しています。したがって、ロテノンモデルの自発運動活動を測定することにより、これらの行動表現型のターニングポイントを調べます。ラットのドーパミン作動性神経変性では、両方の行動表現型のターニングウィンドウは3週齢から4週齢の間になると推定されます。遺伝子セット濃縮分析は、両方のラットモデルでサイトカインネットワークを抽出します。

[ページトップ](#)

原著

渡辺葉子、江森千尋、浦丸直人、藤本成明、北村茂幸  
リリース：2018年12月18日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

UVフィルターであるメトキシケイ皮酸オクチル (OMC) が、内分泌かく乱作用に関してラットとヒトの肝ミクロソームによって代謝的に活性化されるかどうかを調べました。OMC自体は、エストロゲン受容体 (ER) またはアリール炭化水素受容体 (AhR) に対してアゴニスト活性を示さず、ERまたはアンドロゲン受容体 (AR) に対してアンタゴニスト活性を示しませんでした。加水分解生成物である4-メトキシ桂皮酸 (4-MCA) も、すべてのアッセイで不活性でした。対照的に、脱メチル化された生成物であるオクチルヒドロキシシナメート (OHC) は、ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、およびAhRに対してアゴニスト活性を示しました。重要なことに、OMCをNADPHの存在下でラット肝ミクロソームとインキュベートした場合、主要な生成物は4-MCAであり、OHCはまったく形成されませんでした。4-MCAは、プールされたヒト肝臓および小腸ミクロソームによってOMCの主な代謝物としても生成されました。OMC加水分解活性は、ラットとヒトの両方の肝臓ミクロソームよりも小腸ミクロソームで高く、ラットよりもヒトで高かった。したがって、OMCの加水分解は、主に小腸のカルボキシルエステラーゼ2アイソフォームによって触媒され、一部は肝臓のカルボキシルエステラーゼ1アイソフォームによって触媒されるようです。OMCがヒト組換えカルボキシルエステラーゼアイソザイム、CES1b、CES1cおよびCES2によって加水分解されることを確認しました。我々の結果は、OMCがヒトにおいてOHCに対して代謝的に活性化されないが、主に不活性な4-MCAに加水分解されることを示しており、内分泌かく乱作用に関してヒトの健康のリスクをもたらす可能性は低いことを示唆している。OMCの加水分解は、主に小腸のカルボキシルエステラーゼ2アイソフォームによって触媒され、一部は肝臓のカルボキシルエステラーゼ1アイソフォームによって触媒されるようです。OMCがヒト組換えカルボキシルエステラーゼアイソザイム、CES1b、CES1cおよびCES2によって加水分解されることを確認しました。我々の結果は、OMCがヒトにおいてOHCに対して代謝的に活性化されないが、主に不活性な4-MCAに加水分解されることを示しており、内分泌かく乱作用に関してヒトの健康のリスクをもたらす可能性は低いことを示唆している。

[ページトップ](#)

文字

[培養血管内皮細胞において、反応性硫黄種産生酵素であるシスタチオン \$\gamma\$ -リアーゼの発現を抑制する亜鉛複合体](#)

Vol.5, No.6, p.181-184

高橋茜、高橋むすぶ、藤江知也、原毅人、吉田英子、山本千佳、梶敏幸  
リリース：2018年12月11日

[概要](#)[全文PDF \[2M\]](#)

哺乳類細胞に存在する過硫化合物種は、酸化ストレスとメチル水銀に対して重要な毒物学的役割を果たします。シスタチオン $\gamma$ -リアーゼ (CSE) とシスタチオン $\beta$ -シターゼ (CBS)、ビタミンBの存在下で基質としてシステインを用いペルスルフィド種生成酵素である<sub>6</sub>は。ただし、これらの酵素の発現の根底にある調節メカニズムについてはほとんど知られていません。

本研究では、血管内皮細胞のメカニズムを分析するために、27個の亜鉛複合体のライブラリから分子プローブを検索しました。我々は、Zn11と呼ばれるジクロロ (1,10-フェナントロリン) 亜鉛 (II) を、CBS発現を変化させることなく内皮CSE発現を抑制する亜鉛複合体として発見しました。この亜鉛複合体は、内皮CSE発現の根底にある調節を分析するための分子プローブとして使用できます。

[ページトップ](#)[バック](#)