

2019-Vol. 6 No. 5

バック

2019-Vol. 6

文字

[ラットおよびカニクイザルにおける抗プリオン化合物N、N'-\[\(シクロヘキシルメチレン\)ジ-4,1-フェニレン\]ビス\[2-\(1-ピロリジニル\)アセトアミド\]の経口毒性試験](#)

Vol.6, No.5, p.187-195

細川淳二・武藤、木村勉、桑田和夫
リリース：2019年8月1日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

N、N'-[(シクロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス[2-(1-ピロリジニル)アセトアミド] (1) は、最近開発したデザイナー分子シャペロンと呼ばれる新しいアンチプリオン化合物です。化合物1の投与は、プリオンに感染したマウスの生存期間を延長し、プリオンに感染したマカクの神経学的および心理的発症の発症を遅らせました。この研究の目的は、ラットおよびカニクイザルに対する化合物1の経口毒性を調査することでした。化合物1 31.3、125、および500 mg / kgの用量でラットに経口投与された。10匹中2匹のラットが500mg / kgの用量で死亡したが、31.3および125 mg / kgの用量で重大な安全上の問題は確認されなかった。31.3mg / kg / 日の用量で1週間ラットに化合物1を繰り返し経口投与しても、ラットに重大な毒性作用は見られませんでした。カニクイザルの急性毒性試験により、化合物1を60 mg / kgの用量で投与すると、嘔吐と糞便の異常が誘発されることが明らかになりました。250mg / kgの用量でもサルは死亡しなかった。LC / MS / MS分析によって測定されたカニクイザルにおける化合物1の血漿濃度の用量依存的な増加は、化合物1が血流に移動しました。これらの結果は、化合物1がプリオン病の治療薬としての可能性を秘めていることを示唆している。

[ページトップ](#)

原著

[3価または5価の無機アンチモン投与後のハムスターとラットのアンチモンおよびヒ素代謝の種差](#)

Vol.6, No.5, p.181-185

Quan Zhou, Yu-ki Tanaka, Noriyuki Suzuki, Yasumitsu Ogra
リリース：2019年8月1日

[概要](#)[全文PDF \[1M\]](#)

アンチモン (Sb) は、多くの産業で有用な半金属であり、発展途上国のリーシュマニア症の治療薬です。したがって、人間と野生動物はSbへの曝露のリスクに直面することが予想されます。Sbは一般に毒性元素として認識されていますが、その毒性の根底にあるメカニズムはまだ完全には解明されていません。この研究の目的は、ラットとハムスターの間の血中および尿中のSb分布の種差を評価することでした。アンチモンは、ハムスターのRBCよりもラットの赤血球 (RBC) に蓄積されることが好ましい。他方、ヒ素はラットヘモグロビンの特定のシステイン残基に結合し、その結果、ラットRBCにヒ素が実質的に蓄積することが報告されています。これらは、周期表のヒ素と同じグループに属するSbがヒ素と同じように蓄積されます。ただし、ラットRBCでもSbはヒ素よりも蓄積が少ないため、Sbはヒ素よりもシステイン残基に対する親和性が低いようでした。三価Sbは、ラットRBCにおいて五価Sbよりも多くの蓄積を示した。その結果、ラットとハムスターの間のSb分布の種差は、ヘモグロビンの特定のシステイン残基に対する親和性に起因する可能性があります。

[ページトップ](#)

原著

[Sprague-Dawleyラットにおける *invivo*光毒性評価のマルチサイト研究：薬物誘発性光毒性に対する感受性の皮膚部位と性差](#)

Vol.6, No.5, p.171-179

久我和弘、米沢豊、加藤仁志
リリース：2019年8月1日

[概要](#)

[全文PDF \[2M\]](#)

光毒性評価のための標準的な動物モデルは、どのガイドラインにも記載されていません。Sprague-Dawley (SD) ラットは、一般的な毒性および毒物動態研究で広く使用されており、動物の使用量を減らすための光毒性評価に使用できます。SD ラットの光毒性手順を標準化するために、3つの施設で薬物誘発性光毒性に対する感受性の皮膚部位および性別に関連する違いを調査しました。6週齢の雄および雌のSDラットに、30または100 mg / kgのロメフロキサシンを経口投与し、投与の1時間後に光を照射した。光源として、紫外線 (UV) 照射装置 (10 J / cm²、UVA) またはソーラーシミュレーター (18 J / cm²、UVA) を使用しました。腹側皮膚、背側皮膚、および耳介に対する光毒性反応は、照射後2、24、48、および72時間で肉眼で観察された。ロメフロキサシンの血漿中濃度も、非照射の意識のあるラットで測定されました。すべての用量レベルおよび施設で調べた皮膚部位の中で、腹側皮膚の皮膚反応スコアが最も高く、背側皮膚の皮膚反応スコアが最も低かった。血漿中の薬物濃度は男女間でほぼ同じか、男性の方が女性よりも高かったが、腹側または背側の皮膚の皮膚反応スコアは男性よりも女性の方が高かった。施設間の皮膚反応スコアの違いも観察されました。ただし、感度に基づく皮膚部位の順序はほぼ同じでした。したがって、光毒性に対する感受性の違いはSDラットの皮膚部位または性別に依存するため、各施設で適切な条件を作成することをお勧めします。さらに、

[ページトップ](#)

文字

[メチル水銀は、マウス大脳皮質から調製された器官型スライスでM1-ミクログリアの活性化を介して神経細胞死を引き起こします](#)

Vol.6, No.5, p.167-170

星隆行、外山高士、永沼章、ファン・ギウク
リリース：2019年7月2日

[概要](#)

[全文PDF \[2M\]](#)

メチル水銀は、中枢神経系の損傷を引き起こす環境汚染物質です。炎症性サイトカインであるTNF- α とIL-1 β の発現が、メチル水銀で治療されたマウスの脳で特異的に誘導されたことを報告しました。さらに、我々は最近、細胞毒性ミクログリア (M1-ミクログリア) がマウス脳スライス培養におけるメチル水銀による炎症性サイトカイン発現の誘導に関与している可能性があることを発見しました。現在の研究では、マウスの脳スライス培養を使用して、メチル水銀によって引き起こされる神経細胞死におけるM1-ミクログリアの関与を調査しました。その結果、メチル水銀は定常状態のミクログリア (M0-ミクログリア) をM1-ミクログリアに活性化したが、この活性化はミクログリア活性化阻害剤であるミノサイクリンで前処理することにより抑制された。また、同じ条件下で、ミノサイクリンはメチル水銀による神経細胞死を抑制しました。これらの結果は、メチル水銀がM1-ミクログリアへの活性化を介して神経細胞死を誘発する可能性があることを示唆しています。

[ページトップ](#)

原著

[許容される毎日の暴露レベルを確立するためのシクロペンチルメチルエーテル \(CPME\) の包括的な毒性評価](#)

Vol.6, No.5, p.145-165

井上薫、鈴木宏、山田隆
リリース：2019年6月25日

[概要](#)

[全文PDF \[1017K\]](#)

シクロペンチルメチルエーテル (CPME、CAS No. 5614-37-9) は、製薬化学プロセス開発において他のエーテル系溶媒の代替として使用されます。CPMEの反復投与毒性または遺伝毒性に関する簡単な要約は入手可能ですが、詳細な毒性情報は報告されていません。この試験では、CPMEの28日間の反復投与毒性および遺伝毒性試験について、新しい生殖/発生毒性データおよび既存のデータを使用して、CPMEの詳細なハザード特性評価を実施しました。Sprague-Dawley (SD) ラットは、生殖/発生毒性試験で50、150、または450 mg / kg / 日の用量で、または15、150、および700 mg / kg / 日の用量で強制経口投与によりCPMEで治療された。28日間の研究。生殖/発生毒性試験では、450mg / kg / 日の用量を投与されたF0動物で

は、雄の体重が減少し、妊娠期間が長くなった。F1動物では、雌雄の450 mg / kg / 日群で、生後1~7日の体重増加の低下が検出された。28日間の試験では、10人中6人の男性が臨床状態が悪く、700 mg / kg / 日群で予定外の死亡が見られました。これらの所見に基づいて、生殖/発生および28日間の反復投与毒性試験のNOAELは150mg / kg / 日と推定された。細菌の逆突然変異試験を含むすべての遺伝毒性研究の結果、700mg / kg / 日群で予定外の死亡をもたらした。これらの所見に基づいて、生殖/発生および28日間の反復投与毒性試験のNOAELは150mg / kg / 日と推定された。細菌の逆突然変異試験を含むすべての遺伝毒性研究の結果、700mg / kg / 日群で予定外の死亡をもたらした。これらの所見に基づいて、生殖/発生および28日間の反復投与毒性試験のNOAELは150mg / kg / 日と推定された。細菌の逆突然変異試験を含むすべての遺伝毒性研究の結果、*invitro*哺乳類細胞染色体異常試験および*invivo*マウス小核試験は陰性でした。現在の調査結果に基づいて、医薬品中の不純物に関するICHガイドラインのPDEを決定するのに役立つ、15 mg / 日の許容1日曝露（PDE）が提案されました。

[ページトップ](#)[バック](#)

(C) 2014基礎毒物学。

Google translation / AERC Trial