



2019-Vol. 6 No. 8

バック

2019-Vol. 6

原著

[重要な分子イベントの*invitro*アッセイデータを使用した肝毒性予測モデルの開発](#)

Vol.6, No.8, p.327-332

城島浩二、山田隆、広瀬明彦
リリース：2019年12月11日

[概要](#)
[全文PDF \[925K\]](#)

この研究では、肝毒性に関連している可能性のある分子レベルで重要なイベントを測定する*in vitro*アッセイのテストデータを使用して、スクリーニングレベルの肝毒性予測モデルを開発しました。肝毒性化学物質は、ハザード評価サポートシステム統合プラットフォームおよびトキシコゲノミクスプロジェクトの反復投与毒性データベースから取得されました。肝毒性につながる可能性のある特定のタンパク質標的を用いた*invitro*アッセイデータは、肝毒性化学物質を使用して選択されました。合計で、47の*invitro*アッセイが肝毒性予測モデルを構築するために選択されました。次に、2つの予測モデルが構築されました。クエリ化学物質がテストされ、テスト結果が選択されたいずれかで「アクティブ」である場合、モデルAは「肝毒性」を返します 体外アッセイ。クエリ化学物質の類似体がテストされ、テスト結果が選択された*in vitro*のいずれかで「アクティブ」である場合、モデルBは「肝毒性」を返します。アッセイ。2つのモデルの外部検証は、毒性参照データベースからの反復投与毒性試験データを使用して実行されました。モデルAとモデルBの感度値は0.67と0.72、特異度値はそれぞれ0.74と0.72でした。私たちのモデルは、既存の知識ベースモデルでは確立されていない毒性メカニズムの根底にある肝毒性化学物質を予測することができます。一方、偽陰性は代謝活性化を必要とするメカニズムを伴うことがわかった。私たちの肝毒性予測モデルは、毒性エンドポイントにつながる主要な分子イベントの生物学的活性に基づいているため、有害な結果経路情報がより利用可能になるにつれて、科学的正当性がより受け入れられるでしょう。

[ページトップ](#)

原著

[スルフォラファンは、ヒト単芽球U937細胞において、レチノイン酸が誘導するスーパーオキシド生成活性の増殖阻害、細胞毒性、および増強を示します。](#)

Vol.6, No.8, p.319-325

秋吉澄子、菊池英彦、栗林二人、ハリシクマール・マディヤスタ、南久典
リリース：2019年12月11日

[概要](#)
[全文PDF \[1M\]](#)

スルフォラファン[1-イソチオシアナト-4-(メチル-スルフィニル)ブタン]は、アブラナ科の野菜に由来するイソチオシアネート誘導体であり、さまざまな癌細胞や腫瘍細胞に対して抗増殖作用を示します。本稿では、様々な機能上のスルフォラファンの影響 (O_2^- の成長阻害、細胞毒性及びエンハンスメント想定₂ ヒト単芽球性白血病U937細胞の-generating活性)。スルフォラファンは強い細胞毒性を示し、用量依存的に増殖を阻害しました。さらに、1 μ Mのオールトランスレチオン酸 (RA) によって誘導された細胞分化は、スルフォラファンの細胞毒性に対する耐性の強化を著しく引き起こしました。また、RA誘導性の O_2^- -生成活性はまた、用量依存的にスルフォラファンによって増強された。U937細胞を、1 μ MのRAの存在および2 μ Mのスルフォラファンに培養した場合、 O_2^- -generating活性は、後者の非存在下に比べてより2.5倍増加しました。半定量的RT-PCRは、RAとスルフォラファンの併用治療により、 O_2^- の5つの必須成分 (p22-phox、gp91-phox、p40-phox、p47-

phox, p67-phox) の中でp47-phox遺伝子のみの転写がわずかに増強されることを示しました。 γ -食細胞の生成システム。一方、イムノブロット分析では、RAとスルフォラファン²の併用治療により、RA治療単独の場合と比較して、p47-phox (最大~130%) およびp67-phox (最大~240%) のタンパク質レベルが蓄積することが明らかになりました。これらの結果は、スルフォラファンを高めることができる示したRA誘導性のO₂⁻ P47-PHOXおよびP67-PHOXタンパク質の蓄積を介してU937細胞において活性を-generating。これらのデータは、スルフォラファンが白血病治療のための効果的な薬として役立つかもしれないことを示唆しました。

[ページトップ](#)

原著

グルコシルヘスペリジン：安全性試験

Vol.6, No.8, p.299-317

松本修二、橋本隆治、牛尾千枝、名川圭佑、アラン・ブレイク・リチャーズ
リリース：2019年11月18日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

ヘスペリジンは、食品配合物の抗酸化活性を含む多くの栄養上の利点を持つフラボノイドです。ただし、ヘスペリジンは実質的に水に不溶性です。グルコース分子がヘスペリジンに結合して溶解度を約100,000倍増加させる市販の酵素プロセスが開発されました。この物質はグルコシルヘスペリジン (GH) と呼ばれ、主成分はモノグルコシルヘスペリジン (MGH; 75~85%) です。この論文は、4週間および13週間の亜慢性毒性、ラットの奇形原性試験、染色体異常およびマウス小核形成試験を含む、GHを用いたOECD準拠の毒性試験の結果を示している。4週間 (最高用量15,000 ppm) または13週間の亜慢性 (最高用量50,000 ppm) 試験では、死亡および治療に関連する有害作用はありませんでした。評価されたパラメータに対して、統計的に有意な治療関連の副作用はありませんでした。4週間の試験でのNOELは、女性で1,280 mg / kg / 日、男性で1,206 mg / kg / 日と計算され、13週間の試験では、NOELは3,428および3,084 mg / kg / 日でした。それぞれ女性と男性。催奇形性試験では、NOAELは母動物と胎児の両方で1,000mg / kg / 日の処理でした。5,000µg / mLの染色体試験では遺伝毒性は観察されず、2,000 mg / kgの小核は観察されませんでした。これらのOECD準拠の研究の結果は、食品および飲料成分としてのGHの安全な使用を裏付けています。雌雄でそれぞれ428および3,084mg / kg / 日。催奇形性試験では、NOAELは母動物と胎児の両方で1,000mg / kg / 日の処理でした。5,000µg / mLの染色体試験では遺伝毒性は観察されず、2,000 mg / kgの小核は観察されませんでした。これらのOECD準拠の研究の結果は、食品および飲料成分としてのGHの安全な使用を裏付けています。雌雄でそれぞれ428および3,084mg / kg / 日。催奇形性試験では、NOAELは母動物と胎児の両方で1,000mg / kg / 日の処理でした。5,000µg / mLの染色体試験では遺伝毒性は観察されず、2,000 mg / kgの小核は観察されませんでした。これらのOECD準拠の研究の結果は、食品および飲料成分としてのGHの安全な使用を裏付けています。

[ページトップ](#)

原著

2型糖尿病自然発症糖尿病Tori^{fa}ii-使用カルバマゼピン誘発性肝障害Lepr^{fa} 人間の2型糖尿病のモデルとして (SDT脂肪酸) ラット

Vol.6, No.8, p.287-297

高橋忠和、松浦千鶴、豊田薫、鈴木雄介、山田直人、小林明夫、菅井正一郎、下位香代子
リリース：2019年11月18日

[概要](#)

[全文PDF \[4M\]](#)

糖尿病状態は、薬物との結合による解毒のためのグルタチオンのレベルが低いこと、薬物誘発性肝障害 (DILI) の危険因子の一つであると考えられています。ヒトにおけるカルバマゼピン (CBZ) 誘発性肝毒性はまれであり、現在の知識では予測できませんが、この点に関するデータは限られています。グルタチオン代謝の障害に何らかの形で関連しています。2型糖尿病 (T2DM) 患者のDILIの潜在的なリスクを推定するために、SDラットと自然発症糖尿病トリーを使用し、糖尿病患者の痛みを伴う糖尿病性神経障害の治療によく使用されるCBZによる肝障害を調査しました。- Lepr^{FA} (SDT脂肪) ヒトT2DMのモデルとしてのラット。SDT脂肪ラットは、ヒトの糖尿病状態を適切に模倣し、T2DM患者と同様のグルコース代謝、肝機能検査、およびグルタチオン合成のプロファイルを持っています。SDT脂肪ラットへのCBZの短期経口投与により、SDT脂肪ラットでは肝障害が検出されたが、SDラットでは検出されなかったことが明らかになり、その違いは、枯渇した肝グルタチオン

によるCBZの代謝物の肝臓解毒の低下によるものと考えられた。合成。結論として、CBZが肝障害を誘発する可能性は、非糖尿病のヒトよりも糖尿病の患者の方が高いと考えられています。

[ページトップ](#)

文字

[HepG2細胞におけるミトコンドリア形態のベンズプロマロン誘発性変化の透過型電子顕微鏡法](#)

Vol.6, No.8, p.281-286

佐藤知之、竹村明典、池山雄吾、坂巻百合子、三俣綾子、青柳晴代、相崎秀樹、関根修一、伊藤公星
リリース日：2019年10月25日

[概要](#)[全文PDF \[4M\]](#)

薬物誘発性ミトコンドリア機能障害は、重篤な副作用を引き起こす可能性があります。したがって、新しい体外受精ミトコンドリア関連の毒性を評価するためのアッセイシステムが必要です。現在のシステムは、細胞死に基づいて薬物誘発性ミトコンドリア機能障害を評価します。しかし、ミトコンドリアが細胞死せずに損傷した場合、これらの方法は有毒または危険な化合物を見落とすリスクがあります。この問題を解決するために、透過型電子顕微鏡法によって形態学的変化を半定量的に測定し、ミトコンドリア機能の微妙な変化を検出することを試みました。この目的のために、ガラクトース含有培地で培養されたHepG2細胞を、ミトコンドリア機能を損なうベンズプロマロン (BBR) に曝露しました。BBR曝露の24時間後、ガラクトース培養とグルコース培養の細胞死率を比較しました。細胞死が始まる前に、BBRは、グルコース培養HepG2細胞よりもガラクトース培養で損傷したミトコンドリアの比率を大幅に増加させました。私たちの結果は、この新しいインビトロアッセイシステムは、細胞死の開始前にミトコンドリア関連の毒性を検出することができた。

[ページトップ](#)[バック](#)

(C) 2014基礎毒物学。

Google translation / AGNC Translations