



2020-Vol. 7 No. 2

バック

2020-Vol. 7

文字

[マウスNeuro-2a神経細胞における脂肪酸誘発細胞毒性に対するエストロゲンの効果](#)

Vol.7, No.2, p.115-121

小川正博、京屋隆弘、木村貴宏、寺田めぐみ
リリース：2020年3月27日

[概要](#)
[全文PDF \[1M\]](#)

遊離脂肪酸の蓄積は、神経細胞に脂肪毒性を誘発します。エストロゲン、17 β -エストラジオール (E2) は、さまざまな臓器や組織の細胞の損傷から保護します。ただし、神経細胞の脂肪毒性に対するE2の役割は不明であります。この研究では、神経細胞に分化したレチノイン酸誘発マウス神経芽細胞腫Neuro-2aにおけるステアリン酸 (飽和脂肪酸) およびオレイン酸 (不飽和脂肪酸) 誘発細胞毒性に対するE2の影響を調査しました。細胞生存率は、Neuro-2a神経細胞からの乳酸デヒドロゲナーゼ放出によって評価されました。ステアリン酸とオレイン酸は、用量依存的に細胞生存率を抑制しました。E2はオレイン酸による細胞毒性を防ぎましたが、ステアリン酸による細胞毒性には影響しませんでした。ER α 選択的アゴニストは、Neuro-2a神経細胞の細胞毒性を防ぎました。対照的に、ER β 選択的アゴニストは、オレイン酸の存在下で細胞毒性をわずかに有意に増強しました。オレイン酸は、ステアリン酸ではなく、*p62 / Sqstm1*。E2治療は、統計的に有意に、しかしわずかに、ステアリン酸誘発性の*Bax*発現を増強しました。対照的に、E2およびER α 選択的アゴニストは、オレイン酸によって誘発される*p62 / Sqstm1*の発現を阻害しました。我々の結果は、脂肪酸がNeuro-2a神経細胞に細胞毒性を誘発し、エストロゲンがER α を介してオレイン酸誘発細胞毒性を予防したが、ER β は予防しなかったことを示唆した。通常の条件下でのニューロン損傷におけるER β の役割を理解するには、さらなる研究が必要です。

[ページトップ](#)

原著

[播種性血管内凝固症候群サルモデルにおけるサイトカインストームの評価](#)

Vol.7, No.2, p.105-114

平沢敦孝、藤原敦、田畑一也、吉田健二、根間勉、安西孝之、佐藤慎一
リリース：2020年3月27日

[概要](#)
[全文PDF \[2M\]](#)

この研究の目的は、Luminexを使用して22のサイトカインの変化を測定することにより、LPS誘発性播種性血管内凝固症候群 (DIC) -カニクイザルモデルにおけるサイトカインストーム (サイトカイン放出症候群) のプロファイルを作成することでした。この研究では、IL-4とIL-17Aを除く20のサイトカインの増加が認められました。具体的には、炎症誘発性サイトカインであるIL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、炎症性サイトカインであるIL-10、およびMCP-1が10,000pg / mL以上著しく増加しました。炎症誘発性サイトカインIL-6およびG-CSFの著しい増加に加えて、IL-5、IL-18、IFN- γ 、VEGFおよびIL-15の濃度は継続的に増加しました。また、炎症誘発性サイトカインIL-8およびMCP-1の顕著な増加に加えて、IL-1ra、IL-2、IL-1 β 、IL-12 / 23 (p40) の濃度、GM-CSFとTGF- α は最初に増加した後、徐々に減少しました。他方、炎症誘発性サイトカインTNF- α および炎症性サイトカインIL-10の顕著な増加に加えて、MIP-1 β およびMIP-1aは一時的に増加し、その後急速に血清から消失した。IL-13は投与後6時間でのみ増加しました。このサルモデルのサイトカインの挙動は、ヒトのDICで認められたものと類似していたため、このモデルは抗DIC薬の有効性を評価するのに役立ちます。さらに、このモデルは、特定の種類の抗体薬やCAR-T細胞ベースの治療法の重篤な有害作用であるサイトカインストーム発生のリスクを評価するのに役立ちます。MIP-1 β およびMIP-1aは一時的に増加し、その後急速に血清から消失しました。IL-13は投与後6時間でのみ増加しました。このサルモデルのサイトカインの挙動は、ヒトのDICで認められたものと類似していたため、このモデルは抗DIC薬の有効性を評価するのに役立ちます。さらに、このモデルは、特定の種類の抗体薬やCAR-T細胞ベースの治療法の重篤な有害作用である

サイトカインストーム発生のリスクを評価するのにも役立ちます。MIP-1 β およびMIP-1aは一時的に増加し、その後急速に血清から消失しました。IL-13は投与後6時間でのみ増加しました。このサルモデルのサイトカインの挙動は、ヒトのDICで認められたものと類似していたため、このモデルは抗DIC薬の有効性を評価するのに役立ちます。さらに、このモデルは、特定の種類の抗体薬やCAR-T細胞ベースの治療法の重篤な有害作用であるサイトカインストーム発生のリスクを評価するのにも役立ちます。

[ページトップ](#)

原著

[5-フルオロシトシンは、ホメオボックス遺伝子の発現を変化させることにより、ラットの胎児の骨格奇形を誘発します](#)

Vol.7, No.2, p.97-103

熊本隆行、瀬沼美香、轟舞、熊谷文明、今井肇、鈴木れい子、小川哲夫、桑形真紀子
リリース：2020年3月27日

[概要](#)

[全文PDF \[2M\]](#)

5-フルオロシトシン (5-FC) は、抗真菌性および催奇形性の化合物です。妊娠日 (GD) 9および13に妊娠ラットに5-FCを経口投与すると、胎児に胸腰部過剰肋骨 (TSR, 14番目の肋骨) および異常な指がそれぞれ誘発されることが示された。この研究では、前後軸を制御するホメオボックス遺伝子に対する5-FCの影響を調査しました。5-FC (75 mg / kg) をGD9およびGD13に経口投与し、TSR部位の頭蓋および尾部から収集した組織を分析しました。GD9に5-FCを投与した後、胸椎と腰椎の位置を決定するHoxa10の発現レベルがGD13で減少しました。GD13投与の6時間後の後肢の分析は、Hoxa11、Hoxd12、およびHoxd13の発現の減少を示しました。近位から遠位へ、および前から後の方向への四肢形成に関与するHox遺伝子。今回の発見は、Hox遺伝子の発現の変化が5-FC催奇形性に寄与することを示した。

[ページトップ](#)

原著

[毒性試験における長骨長の測定の有用性：若年、思春期前後および成体ラットにおけるデキサメタゾンの14日間反復投与経口毒性試験の結果](#)

Vol.7, No.2, p.85-96

野口千尋、辻聡、中西豊、佐々木登
リリース：2020年3月3日

[概要](#)

[全文PDF \[6M\]](#)

骨の長さの測定は、毒性研究では日常的に使用されていませんが、成長と骨の毒性を調べるために使用されます。毒性試験で骨長を測定することの有用性を調査し、適切な部位を特定するために、デキサメタゾン (DEX) の14日間の反復投与経口毒性試験で、大腿骨、脛骨、上腕骨、胸骨を評価しました。若い、思春期前後の、および成体のラットにおいて、成長遅延および骨粗鬆症を引き起こす。摂餌量の減少の影響を観察するために、我々はまた、摂餌量がDEX処理された思春期前後のラットおよび成体ラットによって消費されるレベルに対応するレベルに制限された各食餌制限群の変化を評価した。測定されたすべての部位での骨長の有意な減少、および成長板および/または小柱骨における組織病理学的所見が、DEX処置された若年および思春期前後のラットで観察された。DEX処理した成体ラットでは、大腿骨の長さの有意な減少と骨梁の減少が観察されました。食餌制限群のいずれにおいても組織病理学的変化は観察されなかったが、DEX処置成体ラットと同様の大腿骨長の減少が食餌制限成体ラットで観察された。結果は、大腿骨、脛骨、上腕骨、および胸骨の骨長の測定が若年および思春期前後のラットで有用であり、大腿骨長の測定が成体ラットで有用であることを示唆した。また、

[ページトップ](#)

原著

[亜ヒ酸塩は、培養血管内皮細胞におけるパーレカン、シンデカン-1、-2、-3、およびビグリカンの遺伝子発現を阻害します](#)

Vol.7, No.2, p.77-83

ウー・ドンパン、中野剛、恒岡弥生、高橋ツトム、篠田陽、梶敏幸、藤原康之
リリース：2020年3月3日

ヒ素は環境汚染物質であり、アテローム性動脈硬化症などの血管疾患の危険因子となる可能性があります。血管プロテオグリカン (PG) は、アテローム性動脈硬化症の開始と進行における重要な分子です。我々は以前、亜ヒ酸塩ではなく亜ヒ酸塩が、培養血管内皮細胞におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) とコンドロイチン/デルマトン硫酸プロテオグリカン (CS / DSPG) の両方の合成を減少させることを示しました。本研究では、ウシ大動脈内皮細胞の培養系を用いて、亜ヒ酸により発現が低下するPG分子を同定することを目的とした。結果は、亜ヒ酸塩の24時間処理により、非特異的細胞のない血管内皮細胞において、大きなHSPGパーレカン、小さなHSPG (シンデカン-1、-2、および-3)、および小さなCS / DSPGビグリカンのmRNAレベルが大幅に低下することを示しています。ダメージ; シンデカン-4mRNAの発現は亜ヒ酸塩の影響を受けませんでした。パーレカン、シンデカン-1およびビグリカン遺伝子の発現低下は、亜ヒ酸処理の3時間後に始まりました。しかし、ヒ酸塩は細胞内のパーレカンとビグリカンのmRNA発現レベルを変化させませんでした。これらの結果は、亜ヒ酸塩による合成の阻害が特定のタイプのプロテオグリカン、すなわち血管内皮細胞のパーレカン、シンデカン-1、-2、-3、およびビグリカンで起こることを示唆している。

[ページトップ](#)

原著

[DSPC \(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン\) の毒性学的評価](#)

Vol.7, No.2, p.55-76

大神田修、イアン・N・ロビンソン
リリース：2020年3月3日

吸入分野では、卵ホスファチジルコリン (PC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) などの脂質は、材料を含む一般的に安全と見なされています (GRAS) 肺に内因性であり、局所的に大量に存在します。実際、PC、DSPCおよびDPPCを使用して、薬物保持時間の増加を促進し、投与後の薬物の毒性を低減することが知られているリポソームを形成することができる。残念ながら、吸入製品で使用するための医薬品添加剤としてのこれらの脂質の安全性評価および販売承認の申請に関する公表された文献ガイダンスは非常に限られています。この記事の目的は、肺投与に対するDSPCの潜在的な毒性を確認することです。

[ページトップ](#)

[バック](#)