



2020-Vol. 7 No. 3

バック

2020-Vol. 7

文字

[環境求電子試薬への複合曝露は、細胞毒性と過硫化物の消費を促進します](#)

Vol.7, No.3, p.161-166

秋山正博、宇野高光、熊谷嘉人
リリース：2020年5月9日

[概要](#)
[全文PDF \[3M\]](#)

環境求電子試薬は反応性硫黄種（RSS）と容易に相互作用し、硫黄付加物の形成を伴う細胞のRSSレベルの低下をもたらします。本研究では、過硫化物の消費とHepG2細胞の細胞毒性に対する複合環境求電子試薬の影響を調べた。過硫化物/多硫化物を検出するための蛍光プローブであるSSP4を使用した便利なアッセイでは、各環境求電子試薬が化合物に依存した過硫化物の消費を引き起こしたことが示されました。メチル水銀（MeHg）とカドミウム（Cd）への複合曝露による過硫化物の消費量は、単回曝露の消費量よりも多かったです。この発見と一致して、環境求電子試薬（MeHg、Cd、および1,4-ナフトキノン）は、各化合物への単回曝露と比較して、HepG2細胞の濃度依存性細胞毒性を悪化させました。人間は毎日環境求電子試薬にさらされているので、RSSの細胞レベルを調節し、酸化還元恒常性を破壊する可能性のある環境求電子試薬への複合曝露の研究にもっと注意を払う必要があります。

[ページトップ](#)

原著

[特異な薬物誘発性肝障害の潜在的リスクを推定するためのミトコンドリア機能アッセイにおけるHepaRG細胞の有用性](#)

Vol.7, No.3, p.153-160

合田圭介、増山拓
リリース：2020年5月9日

[概要](#)
[全文PDF \[1M\]](#)

薬物性肝障害（DILI）は、深刻で頻繁な薬物関連の有害事象の1つであり、内因性と特異性のタイプに分類されます。人間に引き起こされるほとんどすべてのDILIは特異なタイプであることが知られています。薬剤候補が特異なDILIを誘発する潜在的なリスクの推定は、新薬の開発を促進するために重要ですが、動物を使用した非臨床毒性試験の結果から推定することは困難です。我々は以前に、特異なDILIのリスクを推定するための有用なモデルとして、ヒト初代肝細胞を使用したミトコンドリア機能とアポトーシスのin vitro組み合わせアッセイを報告しました。この研究では、特異なDILIのリスクを推定するためのin vitroアッセイを改善するために、ミトコンドリア機能アッセイにおけるHepaRG細胞の有用性を評価します。特異なDILIを引き起こすいくつかの化合物（トログリタゾン、レフルノミド、ラニチジン、ジクロフェナク）と特異なDILIを引き起こさないことが知られている他の化合物（アセトアミノフェンとエタノール）で処理したHepaRG細胞のミトコンドリア機能のエンドポイントとして酸素消費率（OCR）を測定し、以前に報告されたように、HepaRG細胞およびヒト初代肝細胞の結果をもたらします。結果として、HepaRG細胞は、すべての試験化合物において、ミトコンドリア機能障害を検出するために、ヒト初代肝細胞と同等またはそれ以上の感度を示しました。これらの結果および細胞の他の多くの有用な特性を考慮すると、HepaRG細胞は、ヒト初代肝細胞よりもこのミトコンドリア機能アッセイにはるかに適していると考えられています。

[ページトップ](#)

原著

[マルトシルトレハロースシロップ：細菌の逆突然変異試験、およびラットにおける90日間の摂食および90日間の反復経口投与毒性試験](#)

Vol.7, No.3, p.141-152

松本修二、橋本隆治、牛尾千枝、名川圭佑、アラン・B・リチャーズ
リリース：2020年4月22日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

マルトシルトレハロースシロップ (TG4シロップ) は、グルコースのみからなる酵素由来のデンプン加水分解物です。主成分はマルトテトラオース (G4) とマルトシルトレハロース (TG4) です。G4は、本質的にすべてのデンプン加水分解物の共通成分であり、 α -1,4結合を持つ4つのグルコース分子のみで構成されています。TG4も4つのグルコース単位で構成されていますが、グルコース鎖の還元末端の末端グリコシド結合が反転しているため、最終的な結合は α -1,1になります。2つの末端グルコースユニットは、マルトース分子に結合したトレハロース二糖分子を形成します。TG4分子にトレハロース部分が存在すると、他の α -1,4結合型オリゴ糖に見られるものとは異なる機能のおよび技術的特性が得られます。この論文は、TG4シロップの標準化された毒性研究の結果を示しています。体外細菌変異原性試験、ラットでの90日間経口摂食試験、およびラットでの90日間経口毒性 (強制経口投与) 試験が含まれます。TG4シロップでの処理は、どちらにおいても微生物変異原性活性または成長阻害をもたらさなかった *Salmonellatyphimurium* または *Escherichiacoli*、最大用量5,000 μ g/プレートでも。90日間の経口摂食試験のNOAELは、飼料中のTG4シロップの10%と計算され、これは雄ラットと雌ラットでそれぞれ6,818と7,464 mg / kg / day (dwb) に相当します。90日間の強制経口投与毒性試験では、雄と雌のラットで5,000 mg / kg / day (dwb) のNOAELが認められた。これらのデータを総合すると、TG4シロップはこれらの研究で安全に使用できることが示され、人間が摂取しても安全であることが示唆されました。

[ページトップ](#)

原著

[マウス坐骨神経に対する高脂肪食の影響の性差](#)

Vol.7, No.3, p.133-139

小川正博、木村貴宏、田谷義隆、堀正美、京屋隆弘、寺田めぐみ
リリース：2020年4月15日

[概要](#)

[全文PDF \[1M\]](#)

肥満は、脂肪組織だけでなく、非脂肪組織の脂質の量を増加させる慢性的な正のエネルギーバランスによって引き起こされます。組織内の脂質の過剰な蓄積は、脂肪毒性として知られている現象である細胞機能障害または細胞死につながる可能性があります。この研究の目的は、オスとメスの両方のマウスの坐骨神経に対する高脂肪食 (HFD) の摂食の影響を調査することでした。坐骨神経における脂肪酸の蓄積は両性のHFD摂食によって誘発されたが、HFD摂食は、男性のみのHFDグループでBaxおよびBcl2のmRNAレベルの増加を誘発した。エストロゲンがアポトーシス関連遺伝子のHFD摂食誘発性増加発現の抑制効果に関与していたかどうかを決定するために、卵巣摘出 (OVX) の雌には、エチニルエストラジオールの毎日の治療の有無にかかわらず、通常の食事 (ND) またはHFDを1週間与えました。OVXマウスでは、HFD群のBaxとBcl2のmRNAレベルはND群よりも高かったです。対照的に、エチニルエストラジオールで治療されたOVXマウスでは、NDグループとHFDグループの間に有意性はありませんでした。結論として、HFDは女性ではなく男性の坐骨神経にアポトーシスを誘発し、エストロゲンは女性の坐骨神経にHFDが誘発するアポトーシスを阻害する効果がありました。私たちの研究条件下では病理学的所見が観察されなかったため、HFDを与えられたマウスの坐骨神経に対する病理学的影響を調査するには、長期の摂食研究が必要です。NDグループとHFDグループの間に有意性はありませんでした。結論として、HFDは女性ではなく男性の坐骨神経にアポトーシスを誘発し、エストロゲンは女性の坐骨神経にHFDが誘発するアポトーシスを阻害する効果がありました。私たちの研究条件下では病理学的所見が観察されなかったため、HFDを与えられたマウスの坐骨神経に対する病理学的影響を調査するには、長期の摂食研究が必要です。

[ページトップ](#)

原著

[エポキシオレイン酸とジエポキシリノール酸の*in vitro*毒性試験](#)

Vol.7, No.3, p.123-132

北口隆、田中正治、松田隆弘、溝田大成、大野勝敏、小林和弘、小倉靖光、田中満
リリース：2020年4月15日

エポキシ化脂肪酸は食品加工中に生成され、さまざまな脂質および油を含む食品で検出されます。エポキシド構造を持つ化合物は反応性が高く、遺伝毒性や細胞損傷などの潜在的な毒性作用についての懸念が高まっていますが、エポキシ脂肪酸の毒性に関する情報はほとんど知られていません。したがって、3つの*in vitro*遺伝毒性試験（細菌逆突然変異アッセイ、*in vitro*小核試験、p53R2依存性ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ）と、エポキシオレイン酸（EOA）およびジエポキシリノール酸（DELA）のHepG2細胞毒性アッセイを実施しました。インビトロEOAとDELAの遺伝毒性の結果は一様に陰性でした。細胞毒性アッセイでは、EOAとDELAは高濃度で弱い細胞毒性を誘発しましたが、その効果は低濃度でのオレイン酸とリノール酸の効果と同様でした。同様の化合物であるエポキシ化大豆油に関する既存の毒性情報を考慮すると、低濃度でのエポキシ脂肪酸の健康への影響についてはほとんど懸念がないかもしれません。

[ページトップ](#)[バック](#)

(C) 2014基礎毒物学。

Google translation / AERC Trial