



2022 - Vol. 9 No. 6

[Back](#)

2022 - Vol. 9

Original Article

[Role of cytoplasmic acetyltransferases, NAA60 and HAT1, in cellular protection against genotoxic agents](#)

Vol.9, No.6, p.179-186

Pasjan Satrimafitrah , Hideki Nishitoh , Yasunari Takami

Released: November 09, 2022

[Abstract](#)[Full Text PDF\[3M\]](#)

ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) は、2つのタイプに分けられる。タイプA HATはヌクレオソーム上のヒストンに作用するため、主に転写調節に機能する。一方、細胞質HAT (タイプB) はクロマチンに集合する前の遊離ヒストンを修飾する酵素として知られており、核の外でも機能する可能性がある。N- $\alpha$ -アセチルトランスフェラーゼ60 (NAA60) は、最も最近発見されたタイプBのHATで、N末端アセチルトランスフェラーゼ (NAT) と呼ばれ、多細胞の真核生物にのみ見いだされた酵素である。NAA60はゴルジ体に局在し、膜結合タンパク質のN末端や遊離ヒストンのリジン側鎖のアセチル化を触媒するユニークな能力を持っているが、その生物学的意義は未だ不明である。NAA60の細胞機能および他の細胞質HATであるHat1との関係を調べるため、ニワトリBリンパ球白血病DT40細胞株を用いて、NAA60またはHAT1欠損細胞およびNAA60/HAT1二重欠損細胞を作製しました。NAA60欠損細胞は細胞増殖に障害を示さず、DNA損傷剤に対してわずかな感受性を示したが、NAA60/HAT1二重欠損細胞は、従来これらの薬剤に対して中程度の感受性があると報告されていたHAT1欠損細胞に比べ、メタンスルホン酸メチル (MMS) や4-ニトロキノリン1-オキサイド (4-NQO) に対して付加的に高い感受性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、化学物質によるDNA損傷の修復において、それぞれのタイプBのHATが異なる寄与をしている可能性を示唆するものである。

[Page Top](#)

Letter

[Assessment of genotoxicity of 2-\[2-\(acetylamino\)-4-\[bis\(2-hydroxyethyl\)amino\]-5-methoxyphenyl\]-5-amino-7-bromo-4-chloro-2H-benzotriazole \(PBTA-6\) in zebrafish \(\*Danio rerio\*\) using the comet assay and micronucleus test](#)

Vol.9, No.6, p.173-178

Yuya Deguchi , Tomoyasu Toyozumi , Hiroaki Nagaoka , Shuichi Masuda

Released: November 09, 2022

[Abstract](#)[Full Text PDF\[1M\]](#)

本研究は、2-[2-(acetylamino)-4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-5-methoxyphenyl]-5-amino-7-bromo-4-chloro-2H-benzotriazole (PBTA-6) による魚類の遺伝毒性を評価することを目的としたものである。ゼブラフィッシュ成魚 (*Danio rerio*) を0.3~10 mg/LのPBTA-6溶液に96時間暴露した。遺伝毒性は、血液およびエラを用いたアルカリ単細胞ゲル電気泳動法 (コメットアッセイ) および小核 (MN) 試験により評価した。PBTA-6は、MN誘導には反応しなかったが、濃度依存的にDNA損傷を増加させた。また、PBTA-6 (10 mg/L) を水道水に96時間暴露し、その後96時間回復させた魚についても調べたところ、DNA損傷は96時間以内に処理前のレベルまで減少した。

組織別のチトクロームP450 (CYP) 活性を比較するため、肝臓および鰹のミクロソームにおけるCYP1A (エトキシレゾールフィン-O-デペンチラーゼ: ERODおよびメトキシレゾールフィン-O-デメチラーゼ: MROD) およびCYP2B (ペンスオキシレゾールフィン-O-デペンチラーゼ: PRODおよびベンジロキシレゾールフィン-O-デペンチラーゼ: BROD) 活性を解析した。その結果、PBTA-6は鰹のPROD活性を著しく誘導し、DNA損傷を引き起こしたが、暴露した魚を水道水に戻せば、この損傷は回復することが示された。

[Page Top](#)

## Letter

[Induction of CYP3A4 mRNA by cooked food-derived carcinogenic heterocyclic aromatic amines in human HPL-A3 cells](#)

Vol.9, No.6, p.167-172

Masashi Sekimoto, Natsuki Yamashita, Seiichiro Maeda, Masakuni Degawa  
Released: October 28, 2022

[Abstract](#)[Full Text PDF\[1021K\]](#)

2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole acetate (A $\alpha$ C) およびその 3-methyl誘導体 (MeA $\alpha$ C) を含む6種の調理食品由来複素環式発がん性アミン (HCA) のチトクローム P450 3A (CYP3A) 誘導に対する影響を、以前ルシフェラーゼレポーターで確立したヒト肝芽腫細胞由来HPL-A3細胞を用いて検討した。CYP3A4 誘導物質の検出を目的としたルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイで確立したヒト肝芽腫細胞由来 HPL-A3 細胞株を用いて、チトクローム P450 3A (CYP3A) 誘導に対する A $\alpha$ C および MeA $\alpha$ C の効果を検討した。A $\alpha$ CとMeA $\alpha$ Cは、ルシフェラーゼ活性を増強したが、他の4つのHCAは増強しなかった。定量的RT-PCRにより、A $\alpha$ CとMeA $\alpha$ CによるCYP3A4 mRNAの有意な誘導がさらに確認された。CYP3A4遺伝子の発現は、主にプレグナンX受容体 (PXR) により制御され、時にはアリアル炭化水素受容体やビタミンD受容体などの他の受容体によっても制御されるため、これらの制御因子のsiRNAがA $\alpha$ CおよびMeA $\alpha$ Cによるルシフェラーゼ活性の上昇にどのように作用するかをさらに検討した。PXRのsiRNAは、他のsiRNAと異なり、A $\alpha$ CおよびMeA $\alpha$ C誘導ルシフェラーゼ活性を有意に低下させた。これらの結果は、試験した6種類のHCAのうちA $\alpha$ CとMeA $\alpha$ Cが、ヒト肝芽腫由来のHPL-A3細胞においてPXR活性化を介してCYP3A4 mRNAを増加させることを初めて証明するものであった。

[Page Top](#)[Back](#)