



2023 - Vol. 10 No. 1

[Back](#)

2023 - Vol. 10

Letter

[mRNA expression profile of cytokines in rat primary alveolar macrophages treated with multiwalled carbon nanotube \(MWCNT\)](#)

Vol.10, No.1, p.27-30

Nahida Sultana , Katsumi Fukamachi , Jiegou Xu , Hiroyuki Tsuda , Masumi Suzui  
Released: February 17, 2023

[Abstract](#)[Full Text PDF\[698K\]](#)

多層カーボンナノチューブ (MWCNT) は、繊維状のナノ材料で、アスベストに似た性質があるため、発がん性のリスクがあるとされています。MWCNT-7と呼ばれるナノチューブの一種は、国際がん研究機関により、ヒトに対して発がん性がある可能性があるとグルーブ2Bに分類された。MWCNT-7に似たMWCNT-Nは、気管内肺内噴霧法でラットに呼吸器経路で投与すると、肺と胸膜に発がん性がある。MWCNTによる肺の発がん性には、マクロファージが重要な役割を担っている。本研究では、MWCNT-Nの発がんメカニズムの可能性を検討するために、ラット肺胞マクロファージを使用した。MWCNT-Nは、孔径 25  $\mu\text{m}$  のふるいにかけて、フロースルー画分とリテイン画分に分画した。マイクロアレイ解析により、MWCNT-Nに曝露したマクロファージにおいて、様々なサイトカインのアップレギュレーションが確認された。MWCNT-Nは、マクロファージにおいてインターロイキン-6 (IL-6) などのサイトカインの発現を強く誘導した。一方、MWCNT-Nで処理したマクロファージでは、ほとんどサイトカインが顕著にダウンレギュレートされた。篩分画は、マクロファージにおけるサイトカインのmRNA発現に大きな影響を与えなかった。これらの結果は、マクロファージによるサイトカイン発現を介したMWCNTによる発がん性の理解に役立つ情報を提供する。

[Page Top](#)

Letter

[DNA damage mediated by 4,4'-methylenebis\(2-chloroaniline\) cannot be detected via the DNA damage marker  \$\gamma\$ H2AX: A case study](#)

Vol.10, No.1, p.21-25

Saho Kobayashi , Hiroki Kashiwagi  
Released: February 15, 2023

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

DNA損傷は、内在的および外在的な要因によって誘発される可能性があり、外在的な要因としては、職場における化学物質への曝露が挙げられる。DNA損傷が誘導されると、ATMやATRなどのチェックポイントキナーゼが、 $\gamma$ H2AXを生成するヒストンH2AXのセリン139をリン酸化し、損傷応答経路が開始される。このため、 $\gamma$ H2AXなどの翻訳後修飾に作用する抗体を遺伝子毒性の検出に利用することができる。ポリウレタン樹脂の製造に使用される芳香族アミンの4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン) (MOCA) は、ネズミやヒトなどの動物で遺伝毒性および癌を誘発する。MOCAの代謝毒性によるDNA損傷は、発がんへの第一歩と考えられています。しかし、電気泳動法では物理的なDNA損傷の誘発が明らかであっても、細胞系ではMOCAによる $\gamma$ H2AXの誘発をウェスタンブロッティングで検出することができませんでした。そこで本研究では、MOCA処理細胞および対照細胞のRNA配列解析を行い、2つの解析系で観察される相違の要因を明らかにした。その結果、H2AX mRNAの発現が有意に低下していることがわかり、 $\gamma$ H2AXの非効率的な誘導を一部明らかにすることができました。

MOCA存在下での $\gamma$ H2AXの発現低下は予想外であったが、 $\gamma$ H2AXのみによる遺伝毒性スクリーニングでは、遺伝毒性を見落とす可能性があるため、研究者はこの結果を受けて慎重になるべきと考える。このように、遺伝毒性を検出するためには、複合的なアプローチがより適していると思われる。

[Page Top](#)

## Original Article

### [Paternal exposure to methylphenidate induces ADHD-like behavioral phenotypes and altered gene expressions in mouse offspring](#)

Vol.10, No.1, p.7-20

Ryota Nakano , Asuka Kaizaki-Mitsumoto , Satoshi Numazawa  
Released: February 01, 2023

[Abstract](#)

[Full Text PDF\[2M\]](#)

[Supplemental Data](#)

メチルフェニデート（MPH）は、注意欠陥・多動性障害（ADHD）の第一選択薬として使用されています。ADHDの発症は幼児期に現れ、発症数は増加しているため、MPHの長期使用により、より多くの患者が成人になる可能性があります。また、妊娠可能な時期に薬を中止する男性はほとんどいないでしょう。近年、食生活や薬物乱用などの環境要因が精子のエピゲノムに変化をもたらし、次世代の健康に影響を与えることが報告されています。しかし、MPHのような精神刺激薬の長期投与が次世代に与える影響については不明である。本研究では、父親によるMPHの投与が、子孫の成長、行動、遺伝子発現に及ぼす影響を、マウスモデルを用いて検討しました。種牡馬にMPHを21日間皮下投与し、ナイーブなダムと交配させた。6-7週齢に達した子孫を、自発運動、高架式十字迷路、受動的回避テストに供試した。さらに、線条体についてRNA-seqおよびRT-qPCRを行った。父親がMPHに暴露されると、子孫においてアトモキセチン感受性の衝動性の上昇と長期記憶機能の低下が引き起こされた。RNA-seq後のエンリッチメント解析では、神経系に関わる用語が有意に濃縮されていた。ADHDの病態に関連するSnap25、Syt1、Drd2、Maoa、Comtの遺伝子発現量が線条体で変化していることがわかった。これらの結果から、雄マウスにMPHを継続投与することで、次世代の脳においてADHD様の行動と神経系に関わる遺伝子の発現量の変化が誘導されることが示唆されました。

[Page Top](#)

## Toxicomics Report

### [PPAR gamma negatively regulates the expression of TRPM8 in normal epidermal cells but mutually regulate their expressions with TRPM8 by feed-back loop regulation in squamous carcinoma cells](#)

Vol.10, No.1, p.1-6

Tomofumi Fujino , Mizuki Nakamura , Saki Ohkawa  
Released: January 13, 2023

[Abstract](#)

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

TRPスーパーファミリーの非選択的カチオンチャネルであるTRPM8は、適度な冷温の伝達に必要であり、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤p21/Cip1依存的に表皮細胞の増殖を制御している。TRPM8のダウンレギュレーションはp21/Cip1レベルを低下させ、発がんリスクを高めること、また他のTRPファミリーは核内受容体ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR） $\gamma$ によって制御されていることから、TRPM8発現がPPAR $\gamma$ によって制御されているかどうかを検討した。PPAR $\gamma$ のノックダウンアッセイと阻害により、PPAR $\gamma$ は正常な表皮細胞ではTRPM8の発現をネガティブに制御するが、扁平上皮癌細胞ではポジティブに制御することがわかった。その後、PPAR $\gamma$ アンタゴニストで処理した扁平上皮癌細胞におけるTRPM8レベルの低下が回復したことから、TRPM8ノックダウン法を用いてTRPM8とPPAR $\gamma$ の間のフィードバックループコントロールに起因することがわかった。

また、TRPM8阻害剤であるN-(4-Tertiarybutylphenyl)-4-(3-chloropyridin-2-yl) tetrahydropyrazine-1 (2H)-carbox-amide (BCTC) による p21/Cip1 減少がBCTC追加処理により回復したことから、この知見は扁平上皮癌細胞において有効であると考えられた。

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

---

(C) 2014 Fundamental Toxicological Sciences.

DeepL translation / AEIC trial