



2024 - Vol. 11 No. 2

[Back](#)

2024 - Vol. 11

Original Article

[Activation of Akt-cAMP response element-binding protein \(CREB\) signaling as an adaptive response to an electrophilic metabolite of morphine](#)

Vol.11, No.2, p.79-85

Kohei Matsuo , Shigeru Yamano , Akira Toriba , Kimihiko Matsusue , Yoshito Kumagai , Yumi Abiko

Released: May 21, 2024

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

モルヒノン (MO) はモルヒネの求電子代謝物である。求電子物質はタンパク質のチオール基を修飾し、酸化還元シグナル伝達経路の活性化と毒性を引き起こす。我々はこれまでに、親電子性化合物である1,4-ナフトキノンや親電子性有機金属化合物であるメチル水銀が、Aktの負の制御因子であるPTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10) を修飾することにより、プロテインキナーゼB (Akt) シグナルを活性化することを報告してきた。本研究では、MOがAktシグナル伝達を活性化するかどうかを調べた。HepG2細胞をMOに暴露すると、濃度依存的にAktの核への移行が促進された。MOは、Aktとその下流タンパク質であるcAMP応答エレメント結合タンパク質 (CREB) をリン酸化し、抗アポトーシスタンパク質であるB細胞リンパ腫2 (Bcl-2) を上昇させた。親電子性でないMOジヒドロモルフィノンのアナログは、AktとCREBのリン酸化やBcl-2の発現を増強しなかったことから、カスケードの活性化におけるMOの親電子性の重要性が示唆された。細胞をワートマンニンで前処理すると、MOによるAktとCREBのリン酸化とBcl-2の発現が抑制され、MOによる細胞毒性が増強された。このことは、MOがHepG2細胞においてAkt-CREB-Bcl-2シグナル伝達を活性化することを示している。このシグナル伝達経路は、MOが介在する細胞内毒性を調節できる可能性がある。

[Page Top](#)

Letter

[Investigation of solvents that can be used as vehicles to evaluate poorly soluble compounds in short-term oral toxicity studies in rats](#)

Vol.11, No.2, p.69-78

Keigo Ikeda , Mami Kochi , Tomoaki Tochitani , Naohisa Umeya , Izumi Matsumoto , Yuta Fujii , Toru Usui , Izuru Miyawaki

Released: May 14, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[2M\]](#)[Supplemental Data](#)

経口投与される低分子医薬品の非臨床毒性試験では、メチルセルロース (MC) が媒体としてよく使用される。耐容性が高く、調製も容易である。しかしながら、メチルセルロースはすべての難溶性化合物の媒体として適しているわけではない。本研究の目的は、難溶性薬物を2週間経口投与する際の代替媒体となりうる溶媒の無影響レベル (NOEL) を評価することである。5匹/群に1日1回、25 mg/kg/日のMC 400 (0.5%MC、対照群)、最大5,000mg/kg/日のポリエチレングリコール400 (PEG 400)、5,500mg/kg/日のジメチルスルホキシド (DMSO)、1,000mg/kg/日のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD)、250mg/kg/日のポリソルベート80 (Tween 80)、600mg/kg/日のドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、9,000mg/kg/日のオリーブ油とゴマ油、600mg/kg/日の乳酸。

評価項目は臨床徴候、臨床病理、臓器重量、肉眼病理、病理組織であった。NOELは、PEG 400で1,250 mg/kg/日、HP- β -CDで1,000 mg/kg/日、Tween 80で250 mg/kg/日、オリーブ油で4,500 mg/kg/日、ゴマ油で4,500 mg/kg/日、乳酸で600 mg/kg/日と考えられた。DMSOまたはSDSを投与したラットでは、最低用量レベル（DMSO : 1,100 mg/kg/日、SDS : 150 mg/kg/日）でもDMSO特有の悪臭またはSDSに関連した有意な刺激作用が認められたため、DMSOおよびSDSのNOELは決定できなかった。本研究により、ラットを用いた2週間経口毒性試験において媒体として使用可能ないくつかの溶媒のNOELが得られた。

[Page Top](#)

Original Article

[Effects of food restriction for 3 or 7 days on toxicity-related parameters in rats](#)

Vol.11, No.2, p.57-67

Naohisa Umeya , Kumiyo Okada , Naoe Nishimura , Izumi Matsumoto , Toru Usui , Izuru Miyawaki

Released: April 09, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[4M\]](#)[Supplemental Data](#)

医薬品開発中に実施される毒性試験では、直接的な毒性作用ではない摂餌量の減少による二次的な影響が、毒性学的プロフィールの誤った解釈を引き起こす可能性がある。これまでの研究で、ラットの毒性学的パラメーターに対する摂餌量の減少の影響が特徴づけられているが、これらは2週間以上実施されたものであり、創薬の初期段階で実施される短期試験では、毒性関連パラメーターの変化が摂餌量の減少による二次的なものなのか、化合物の影響なのかを判断することが困難である。そこで、3日間または7日間の低食餌摂取が毒性関連パラメータに及ぼす影響を評価した。雌雄ラットを自由摂取（対照群）、または各群の平均餌摂取量を事前に測定した餌摂取量の80%、60%、40%にして3日間または7日間給餌し、一般状態、体重、飲水量、定量的尿検査パラメータ、血液学、血液化学、骨髓像、臓器重量、病理組織学を評価した。2週間以上の摂食制限を行った先行研究と同様に、7日間の摂食制限後、血液学では網状赤血球と白血球の減少が、骨髓像では赤芽球と骨髓球の減少が、特に分化後期で見られた。さらに、絶食状態のヒトで発現するナトリウム利尿も、7日間の食物制限後に確認された。The present study is the first to identify changes in toxicity-related parameters during short-term food restrict本研究は、短期間の摂食制限における毒性関連パラメーターの変化を明らかにした初めての研究である。本研究で得られた見解は、食物摂取量の減少を引き起こす化合物の毒性作用に関する今後の解釈に役立つはずである。

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