



2024 - Vol. 11 No. 4

[Back](#)

2024 - Vol. 11

Original Article

[Zrt- and Irt-like protein 8 \(ZIP8\) and metallothionein aid in zinc protection of cultured vascular endothelial cells against cadmium cytotoxicity](#)

Vol.11, No.4, p.205-213

Tomoya Fujie , Akane Uehara , Keisuke Ito , Takato Hara , Chika Yamamoto , Toshiyuki Kaji

Released: August 22, 2024

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

カドミウムはアテローム性動脈硬化症や高血圧症などの心血管疾患の一因であることが知られている。亜鉛は血管内皮細胞におけるカドミウムの細胞毒性を防御するが、その詳細なメカニズム、特に金属トランスポーターであるZrt- and Irt-like protein 8 (ZIP8) とメタロチオネイン (MT) の役割の違いについては不明な点が多い。ZIP8はカドミウムの取り込みに関与するのに対し、MTはカドミウムによって誘導され、カドミウムを隔離する。亜鉛は、培養系において濃度依存的にウシ大動脈内皮細胞をカドミウム細胞毒性から保護した。亜鉛は細胞内のカドミウム蓄積を有意に減少させた。カドミウムはZIP8 mRNAの発現を上昇させたが、亜鉛は濃度依存的にこの上昇を有意に抑制した。しかし、MTの発現は亜鉛単独では誘導されず、カドミウムによって誘導された。カドミウムによるMTの誘導は、低濃度では亜鉛によって抑制されたが、高濃度では亜鉛によって増強された。しかし、MTの誘導がsiRNAを介したノックダウンによって強く抑制されても、カドミウムの細胞毒性は低濃度でも高濃度でも亜鉛によって減少した。亜鉛非存在下では、金属応答エレメント結合転写因子-1 (MTF-1) のsiRNAを介したMT-1/2のノックダウンにより、カドミウムの細胞毒性が増加した。その結果、亜鉛は濃度依存的なメカニズムで血管内皮細胞を保護することが示唆された。特に、ZIP8発現の減少は、血管内皮細胞におけるカドミウム細胞毒性に対する亜鉛の低濃度での保護効果に決定的に重要であり、一方、ZIP8の減少とMTの誘導の両方が、高濃度での亜鉛による保護に寄与している。

[Page Top](#)

Original Article

[Aristolochic acid C displays cytotoxic effect and remarkable enhancing effect on the all-trans retinoic acid-induced superoxide-generating ability in U937 cells](#)

Vol.11, No.4, p.197-204

Hidehiko Kikuchi , Kaori Harata , Harishkumar Madhyastha , Hitomi Mimuro , Futoshi Kuribayashi

Released: August 06, 2024

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

強い生物毒性を持つアリストロキア酸 (AA) は、ウコギ科の植物に含まれる天然化合物である。ウコギ科の植物は生薬として使用されてきたが、AAsの毒性に関する健康上の問題がある。例えば、AAsは腎症、泌尿器がん、肝臓がんなどの重大な危険因子として知られている。しかし、各AA誘導体の毒性の分子機構に関する理解はまだ乏しく、十分な研究がなされていない。本研究では、4種類のAA誘導体 (AA-A、AA-B、AA-CおよびAA-D) が、ヒト白血病U937細胞の生存率およびオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) 誘発スーパーオキシドアニオン (O₂⁻) 生成能に及ぼす影響を検討した。AA-AとAA-CはATRAとの共処理により細胞生存率を著しく低下させたが、AA-BとAA-DはU937細胞の生存率にほとんど影響を与えなかった。

一方、4種のAAのうちAA-CのみがATRA誘導性のO₂生成能を劇的に上昇させた。定量的RT-PCRと免疫ブロッティング解析から、AA-Cは、食細胞のO₂生成能力に必須な因子であるgp91-phoxの遺伝子発現レベルをアップレギュレートすることによって、ATRA誘発のO₂生成能力を有意に増強することが示された。これらの結果から、AA-CはATRAによる細胞毒性増強作用だけでなく、gp91-phox遺伝子の転写上昇を介してATRA誘導O₂生成能を顕著に増強する作用があることが明らかになった。

[Page Top](#)

Original Article

[Safety evaluation of tomatidine-rich tomato leaf extract in mice and bacteria](#)

Vol.11, No.4, p.183-196

Taiken Sakano , Takanori Suzuki , Kenichiro Sato , Nobuya Yanai , Shigenobu Shiotani
Released: August 01, 2024

[Abstract](#)[Full Text PDF\[936K\]](#)

トマチジンは、トマトに含まれるグリコアルカロイドである α -トマチンのアグリコンであり、筋萎縮抑制作用や抗がん作用を有する。トマチジン含有トマト葉エキス末 (TRTLE) は、トマト葉から α -トマチンを抽出後、酸加水分解によりトマチジンに変換されたトマチジンを60%含有している。本研究の目的は、TRTLEの安全な食品利用を裏付けるため、マウスおよび細菌を用いた一連の毒性試験を実施し、その安全性を評価することである。TRTLEのLD50および無毒性量 (NOAEL) を算出するために、6週齢のICR雌雄マウスを用いた単回投与および90日間の反復投与毒性試験を実施した。単回投与毒性試験では、667、2,000および5,000 mg TRTLE/kg体重 (bw) を単回経口投与し、90日間反復投与毒性試験では、133 mg TRTLE/kg体重 (bw) を連日経口投与した。また、遺伝毒性試験としてサルモネラ菌 (*Salmonella Typhimurium*) および大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いたAmes試験を実施した。単回投与毒性試験において、LD50は833 mg TRTLE/kg bw (トマチジン換算: 500 mg/kg bw) であった。90日間反復投与毒性試験では、一般症状、体重変化、血液学的検査、尿検査、病理組織学的検査等の各検査項目において、TRTLEによる異常は認められなかった。Ames試験において、TRTLEは代謝活性化の有無にかかわらず変異原性を示さないことが確認された。これらのデータから、マウスにおけるNOAELは133 mg TRTLE/kg bw (トマチジン換算: 80 mg/kg bw) と決定された。

[Page Top](#)

Data Report

[A 90-day repeated oral dose toxicity study of p-cymene in rats](#)

Vol.11, No.4, p.169-181

Makiko Kuwagata , Yuko Doi , Hirokatsu Saito , Mariko Tsurumoto , Toshime Igarashi , Takuya Nishimura , Yuhji Taquahashi , Yoko Hirabayashi , Satoshi Kitajima
Released: July 09, 2024

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

p-シメンは単環式モノテルペン炭化水素であり、食品香料として一般的に使用されている。CrI:CD(SD)ラットを用いて、p-シメンの毒性学的特性を検討し、以下の用量でp-シメンの無観察副作用レベル(NOAEL)を決定するために、90日間の反復経口毒性試験を実施した: 0 (コーン油)、2.4、12および60 mg/kg/日。投与群では死亡率や異常な臨床症状は認められなかった。ラットの体重、摂餌量、眼底検査、肉眼病理学的所見もp-シメン投与による影響は認められなかった。しかし、60 mg/kg投与群では、雄でヘモグロビンおよびヘマトクリット、赤血球数、トリグリセリド、総タンパク質、アルブミンなど特定のパラメータが低下した。女性では、尿量と総カリウム排泄量は増加したが、比重、ナトリウム、カリウム、塩素濃度は減少した。雌雄ともに肝臓重量の増加が観察された。病理組織学的観察では、中心葉性肝細胞肥大が認められた。12mg/kg投与群では、男女ともにp-シメン投与による副作用は認められなかった。

結論として、p-シメンのNOAELは、尿検査、血液学、臨床生化学、病理組織学の変化を考慮すると、今回の実験条件下では男女ともに12mg/kg/日であった。gy.

[Page Top](#)

Original Article

[Utility of urinary N-titin as a muscle atrophy biomarker in dexamethasone-induced muscle atrophy model mice](#)

Vol.11, No.4, p.159-168

Katsunori Ryoke , Kana Ishizuka , Yuzo Yasui , Kazuma Kondo , Noriko Suzuki-Kemuriyama , Tatsuya Maekawa , Katsuhiko Miyajima
Released: July 02, 2024

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

タイチンは線条筋に特異的に発現する巨大タンパク質であり、サルコメアの構造と機能の維持に必須である。近年、タイチンのN末端断片（N-タイチン）が筋疾患患者の尿中に高値を示すことが報告され、これらの疾患の診断バイオマーカーとして期待されている。本研究では、マウスの筋萎縮を検出するバイオマーカーとしてのN-タイチンの有用性を検討した。雄性BALB/cマウス（6週齢、各群n=5）に、飲料水に溶解した10mg/Lのデキサメタゾン（DEX）を4週間投与した。4週間のDEX投与後、腓腹筋（GAS）重量は有意に減少し、GASにおける筋萎縮関連遺伝子（Atrogin-1およびMuRF-1）のmRNAレベルは上昇した。病理組織学的検査では変性・壊死性変化は認められなかったが、筋線維断面積はGASで有意に減少した。一方、ヒラメ筋ではDEX投与による筋重量および筋線維断面積の変化は認められなかった。これらの結果は、4週間のDEX投与が速筋優位筋の萎縮を優先的に引き起こしたことを示唆している。本研究の条件下では、尿中N-titin/CRN比はDEX投与2週目から顕著に増加した。以上の結果から、尿中N-titin/CRN比はマウスの骨格筋萎縮をモニターするバイオマーカーとなりうることを示唆された。

[Page Top](#)

Original Article

[Evaluation of pharmaceutical concentrations and antimicrobial activity in river water from the Tone River system in Gunma Prefecture, Japan](#)

Vol.11, No.4, p.149-157

Tsuyoshi Murahashi , Jun-ichi Yamagishi , Taiju Igarashi , Mako Kawai , Seiji Yamasaki , Kunihiko Nishino , Toshiyuki Higuchi
Released: July 02, 2024

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

群馬県利根川水系の河川水中の医薬品濃度と抗菌活性の特徴を調査した。利根川中流のジフェンヒドラミン、クラリスロマイシン、カルバマゼピン、ベザフィブラートの平均濃度はそれぞれ8.6、29、3.8、8.1ng/Lであった。これらの濃度は、排水を主な水源とする綾瀬川中流のほぼ半分であった。医薬品濃度の季節変動は、冬に高く、晩春と秋に低かった。この変動は河川水の流量に依存し、河川水の流量は上流域の降雨量に依存した。ベザフィブラートを除き、河川水中の医薬品濃度は30℃で5日間培養しても変化しなかったことから、夏季の高温期における生化学的分解はごくわずかであることが示された。サンプリング地点間の濃度を比較した結果、医薬品の負荷量は流域人口に比例しており、群馬県からの医薬品の年間フラックスはそれぞれ98kg/年、210kg/年、28kg/年、53kg/年と推定された。利根川水抽出物のいくつかのサンプルについてディスク拡散アッセイを行ったところ、抗菌活性に起因する阻害域が認められた。しかし、阻害域の直径と河川水中のクラリスロマイシン濃度との間には関係は認められなかった。これらの結果は、河川サンプルの抗菌活性がクラリスロマイシンに依存していないことを示唆している。現在、利根川の汚染と薬剤耐性菌について詳しく調査中である。

These results suggest that the antimicrobial activities of the river samples were not dependent on clarithromycin. We are currently investigating the pollution and drug-resistant bacteria present in the Tone River in detail.

[Page Top](#)

[Back](#)

(C) 2014 Fundamental Toxicological Sciences.

DeepL Translation / AEIC trial