

The Journal of Toxicological Sciences

オンラインISSN : 1880-3989

印刷ISSN : 0388-1350

ISSN-L : 0388-1350

[資料トップ](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

45 巻, 8 号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

原著

ラの胃内投与の影響2つの La_2O_3 ナノ粒子のマウスの精巢に

Lu Yuan、Disi Bai、Lijun Meng、Hong Wang、Zhaoyu Sun、Tianyang An、Zhe...

2020 年 45 巻 8 号 p. 411-422

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.411>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

酸化ランタン (La_2O_3) ナノ粒子 (NP) は、光電および触媒用途で広く使用されています。ただし、それらの暴露と生殖毒性は不明です。本研究では、2つの異なるサイズのラの胃内投与の効果 La_2O_3 60日間のマウスの精巢中の粒子を調べました。 La_2O_3 NPで治療したマウスと治療しなかったマウスの体重に差はなく、 La_2O_3 NPは精巢、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳などの臓器に分布していた。 La_2O_3 NPはより多く蓄積するマイクロサイズの La_2O_3 のマウスの精巢内 (MPS)。組織病理学的評価は、ラによって誘導される適度な生殖毒性が示された La_2O_3 睪丸組織内のNPを。さらに、MDAの増加の8-OHdGレベルおよびSOD活性はラで検出された減少 La_2O_3 NP処置群。また、QRT-PCRおよびウェスタンブロットングデータを示し La_2O_3 NPは血液精巢関門 (BTB) マウスの精巢に関連の遺伝子に影響を与えます。まとめると、これらの発見は、 La_2O_3 NPが炎症反応を活性化し、マウス精巢でBTBを通過することを示唆しました。この研究は、Laのリスク分析と規制に役立つ情報を提供しました2つの La_2O_3 行政機関によるNP。

[PDF形式でダウンロード \(4458K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

マウス肺胞上皮細胞のパラコート誘発損傷時のマイクロRNA発現プロファイリングの分析

Hua-Wei Zhao、Hao Liu、Li-Ying Liu、Zhi Liu、Xue-Song Dong

2020年45巻8号 p. 423-434

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.423>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

非選択的複素環式除草剤としてのパラコート（PQ）は、数十年以上にわたって世界中で使用されてきました。しかし、PQは人間とげっ歯類に非常に有害です。肺はPQ中毒の主な標的器官です。PQ誘発性の急性肺損傷および肺線維症の間に肺上皮細胞が損傷することは重要なイベントです。mRNA発現の調節因子として、マイクロRNA（miRNA）は進歩において重要な役割を果たす可能性があります。私たちの研究は、miRNAとその標的遺伝子のプロファイリングを分析することにより、肺上皮細胞のPQ誘発性損傷のメカニズムを調査することでした。その結果、PQ処理したマウス肺肺胞上皮細胞（MLE-12細胞）で1つのアップレギュレートされたmiRNAと10のダウンレギュレートされたmiRNAを含む、11の差次的に発現するmiRNAがスクリーニングされました。バイオインフォマティクス分析は、これらのmiRNAの標的遺伝子がミトコンドリアのアポトーシス経路とDNAメチル化に関与し、PI3K-Akt、mTOR、RAS、TNF、MAPK、および酸化ストレスとアポトーシスに関連する他のシグナル経路の調節に関与していることを示唆しました。これは、miRNAがマウス肺胞上皮細胞のPQ誘発性損傷時の酸化ストレスとアポトーシスの重要な調節因子であることを示しています。調査結果は、PQ誘発性肺損傷のメカニズムの理解を深め、この病気の新しい治療標的を提供する可能性があります。これは、miRNAがマウス肺胞上皮細胞のPQ誘発性損傷時の酸化ストレスとアポトーシスの重要な調節因子であることを示しています。調査結果は、PQ誘発性肺損傷のメカニズムの理解を深め、この病気の新しい治療標的を提供する可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(4893K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

安息香酸エストラジオール、エストラジオール、およびテストステロンを投与された思春期前および成体のSprague-Dawleyラットの背外側前頭前立腺における遺伝子発現プロファイリング

Noriko Nakamura, Vikrant Vijay, Daniel T. Sloper

2020年45巻8号 p. 435-447

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.435>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

テストステロンとエストラジオールの比率の不均衡は、前立腺疾患の発症に関連しています。内分泌かく乱化学物質（EDC）および/またはホルモン曝露によって誘発される前立腺疾患のラットモデルは、前立腺の遺伝子発現プロファイルを分析するために一般的に使用されますが、ほとんどの研究は単一のエンドポイントを利用しています。この研究では、マイクロアレイ分析を使用して、EDCおよび性ホルモンに複数の時点（思春期前から成人期まで）に曝露した後のラット前立腺組織における遺伝子発現プロファイリングを行いました。Sprague-Dawleyラット（雄の子

孫)の背外側前頭前頭組織を使用し、生後1、3、5日に安息香酸エストラジオール(EB)を出生後に投与した後、追加のホルモン[エストラジオール(E)とテストステロン(T)]*Ho et al.*によって説明されているように、PND 90~200。背外側前頭前頭における遺伝子発現プロファイリングのためにマイクロアレイ分析を実施し、結果をqRT-PCRによって検証した。サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用、細胞接着分子、およびケモカインの遺伝子は、PND145および200のEB+T+Eグループでアップレギュレートされました。さらに、抗炎症遺伝子の初期段階のダウンレギュレーション：骨形態形成タンパク質7遺伝子が観察されました。これらの発見は、EB、T、およびEへの曝露が複数の経路を活性化し、同時に抗炎症遺伝子をダウンレギュレートすることを示唆しています。興味深いことに、これらの遺伝子は前立腺癌組織/細胞株で発現していると報告されています。メカニズムを解明するには、ヒトの前立腺癌組織を使用した分析など、さらなる研究が必要です。

[PDF形式でダウンロード \(4135K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ラット肝臓におけるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α アゴニスト誘発性脂質代謝関連および非関連遺伝子の抽出およびそれらのゲノム位置の分析

Yumiko Mizukawa, Yoko Amagase, Tetsuro Urushidani

2020年45巻8号 p. 449-473

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.449>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α)アゴニストは明らかにげっ歯類で肝発癌性であるが、脂質異常症に広く使用されており、種の違いに関係なく臨床使用に安全であることが証明されている。PPAR α は転写因子複合体の一部として作用することが確立されていますが、その正確なメカニズムはまだ不明です。トキシコゲノミクスデータベースのデータを使用して、PPAR α アゴニスト、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびWY-14643に応じた信頼性の高い遺伝子は、ラットの肝臓で、両方から抽出した生体内と試験管内でのデータ、およびその倍の増加によって並べ替え。インビボでのみフィブラートに反応する多くの遺伝子が存在することが見出された。ほとんどの*in vivo*特定の遺伝子は脂質代謝とは無関係であるように見え、腎臓ではアップレギュレートされていません。細胞増殖に直接関係する57個の遺伝子が*in vivo*データから抽出されましたが、*in vitro*ではまったく誘導されませんでした。PPAR応答要素の分析では、観察された誘導の違いを説明できませんでした。遺伝子発現における隣接遺伝子間の可能な相互作用を評価するために、22の薬物の隣接遺伝子の変化倍率とさまざまなPPAR α アゴニスト効力との相関を、インビボで3つのフィブラートによる2.5倍を超える誘導を示す遺伝子について計算した。、およびそれらのゲノム位置をヒトオルソログのそれと比較した。本研究では、脂質代謝以外の遺伝子候補を多数選定し、PPAR α アゴニストによるげっ歯類特異的毒性のメカニズムを解明するための出発点となる可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(3690K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ラットおよびマウス肝臓におけるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α アゴニスト誘導ヒスチジデカルボキシラーゼ遺伝子発現

Yoko Amagase, Yumiko Mizukawa, Tetsuro Urushidani

2020年45巻8号 p. 475-492

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.475>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

トキシコゲノミクスデータベース (TG-GATEs) のデータを分析することにより、ヒスチジンデカルボキシラーゼ遺伝子 (*Hdc*) は、肝細胞肥大および増殖を誘発することが知られている3つのフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、およびWY-14,643によって大部分および一般的にアップレギュレートされることが確認されました。げっ歯類におけるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α (PPARα) の刺激を介して。ヒスタミンは肝細胞の増殖に関与していることが報告されているため、本研究は*Hdc*に焦点を当てて実施されました。ヒスチジンおよびヒスタミンに関連する他の遺伝子の中で、ヒスタミンアンモニアリアーゼ (*Hal*) の遺伝子の発現は、3つのフィブラートによってのみ動員されました。*Hdc*の表現通常肝臓では非常に低かったが、フィブラートの反復投与により増加し、同時に、*Hal*の構成的発現が抑制された。解釈は、通常の条件下でのヒスチジンからのウロカニン酸の形成がヒスタミンの形成に切り替わるというものです。PPARαアゴニストによる*Hdc*および*Hal*の遺伝子発現の動員は、初代培養肝細胞では再現できなかった。*HDC* mRNAは、脳からではなく、同様に胃粘膜に異なる方法で処理されるタンパク質に翻訳されるように見えました。驚いたことに、フィブラートは肝肥大を引き起こしましたが、*Hdc*の誘導はありませんでしたマウスではまったくmRNA。これらの結果は、PPARαアゴニストによるヒスチジン異化作用の変化が、ラットの肝細胞増殖に部分的ではあるが直接ではなく関与している可能性があり、ラットとマウスの間で大きな遺伝距離があることを明らかにした。

PDF形式でダウンロード (3408K)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

マウスにおけるグルタチオン減少によるゲフィチニブ誘発性肝障害の悪化

Shingo Oda, Nanaka Miyazaki, Koichi Tsuneyama, Tsuyoshi Yokoi

2020年45巻8号 p. 493-502

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.493>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

ゲフィチニブ (GEF) は、上皮成長因子受容体の最初の選択的チロシンキナーゼ阻害剤です。これは、臨床的な薬物誘発性肝障害の発生に関連しています。GEFは、シトクロムP450 3Aおよび1A酵素によって化学的に反応性の代謝物に代謝され、グルタチオン (GSH) に結合しますが、これらの反応性代謝物がGEF誘発毒性に寄与するかどうかは不明です。この研究では、GSHの枯渇がGEFによって引き起こされる肝障害に対してマウスを感作できるかどうかを調査しました。雄のC57BL/6JマウスをL-ブチオニン (S, R) で腹腔内前処理した) -GSH合成を阻害するための700mg/kgのスルホキシミン (BSO)、その後、4日間連続して24時間ごとに500mg/kgのGEFを経口投与。BSOとGEFの同時投与は、最初の投与後72時間と96時間で血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルをそれぞれ約700 U/Lと1600 U/Lに増加させましたが、500でGEFを投与されたマウスの血漿ALTレベルは増加しました。mg/kgのみが制限されており、GSHがGEF誘発性肝障害において保護的役割を果たすことを示唆しています。組織

学的検査は、BSO + GEF同時投与マウスの肝臓における核崩壊と散発的な単一肝細胞死を示した。これらのマウスでは、ヘムオキシゲナーゼ1 (Hmox1) およびメタロチオネイン2 (Mt2) mRNAの肝臓での発現レベル、カスパーゼ3/7酵素活性、また、2-チオバルビウリン酸反応性物質の量が大幅に増加し、肝細胞死に関連している可能性のある酸化ストレスの存在を示唆しています。一緒に、これらの結果は、酸化ストレスとGEFの反応性代謝物が、GSH枯渇マウスのGEF誘発性肝障害に関与していることを示しています。

[PDF形式でダウンロード \(13717K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ラットにおける薬物誘発性骨格筋損傷のバイオマーカーとしての血清miR-206

Yu Yamaura, Masayuki Kanki, Daisuke Sasaki, Miki Nakajima, Akira Unami

2020年 45巻 8号 p. 503-513

発行日: 2020年

公開日: 2020/08/03

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.503>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

クレアチンキナーゼ (CK) と乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) は、前臨床毒性試験で骨格筋損傷のバイオマーカーとして機能しますが、組織の特異性に関しては制限があります。循環miR-206は、最近、ヒトの骨格筋障害の有用なバイオマーカーであることが報告されました。ここでは、血清miR-206を前臨床毒性試験のバイオマーカーとして使用して、バイオマーカーCK、LDH、骨格筋トロポニンI (sTnI)、およびミオシンよりも高い感度と特異性で薬物誘発性骨格筋損傷を検出できるかどうかを調べました。軽鎖3 (Myl3)。筋毒物2,3,5,6-テトラメチル-pによる治療を通じて骨格筋損傷のラットモデルを確立しました-フェニレンジアミン (TMPD) および4つの社内化合物。血清miR-206レベルは、TMPDによる治療後に有意に増加し、対照ラットよりも社内化合物で治療されたラットで高くなる傾向があることがわかりました。ROC分析により、骨格筋損傷の検出に対する血清miR-206の特異性は、他のマーカーの特異性と比べて高いことが明らかになりました。さらに、血清miR-206レベルは、イソプロテレノール誘発性心毒性のラットでは変化しなかった。これらの発見は、血清miR-206が、薬物誘発性の骨格筋損傷を有するラットの臨床分析のための非常に特異的なバイオマーカーとして役立つ可能性があることを示しています。

[PDF形式でダウンロード \(2314K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

編集・発行: 日本毒性学会

制作・登載者: 株式会社 仙台共同印刷 福田印刷工業株式会社(-Vol.33 No.1)