

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](#)

46 巻, 4 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

原著

マウスにおけるエンニアチン複合体の28日間反復経口投与毒性試験

Hiromu Okano, Toshiya Okamura, Yasunori Takahashi, Kazumi Takashima, R ...

2021 年 46 巻 4 号 p. 157-165

発行日: 2021年

公開日: 2021/04/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.157>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

エンニアチンはいわゆる「新興マイコトキシン」であり、一般に穀物とその派生製品、魚、ドライフルーツ、ナッツ、スパイス、ココア、コーヒーに1キログラムあたりのミリグラムレベルで発生します。本研究では、CD1 (ICR) マウスにおけるエンニアチン複合体の28日間の反復経口投与毒性を調査しました。エンニアチンB、エンニアチンB1、およびエンニアチンA1を4:4:1の比率で、0 (ビヒクル対照)、0.8、4、および20 mg / kg体重/日の用量で雄および雌のマウスに投与した。4および20mg / kgを投与された雄マウスおよび20mg / kgを投与された雌マウスにおける食物消費のわずかな減少を除いて、生活パラメータは研究期間中に変化しなかった。体重と臓器重量は変化せず、血液学、血液生化学、または組織病理学的パラメータが投与期間の終わりに観察された。したがって、我々は、エンニアチン複合体の無毒性量が、現在の実験条件下で雌雄ともに20mg / kg / 日であると決定した。

[PDF形式でダウンロード \(710K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

*invitro*アッセイにおけるCYP1A1およびCYP1B1阻害と薬物誘発性肝障害との関連

Yuki Shimizu, Takamitsu Sasaki, Eri Yonekawa, Hirokazu Yamazaki, Rui O ...

2021 年 46 巻 4 号 p. 167-176

発行日: 2021年

公開日: 2021/04/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.167>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

薬物誘発性肝障害 (DILI) は、医薬品開発の中止と市場からの医薬品の撤退の主な原因の1つです。反応性代謝物の形成とシトクロムP450 (P450) の基質または阻害剤であることがDILIと関連していることが知られているため、ヒトP450阻害とDILIとの関連を体系的に調査しました。肝臓毒性知識ベース (米国食品医薬品局) から選択された266のDILI陽性薬 (DILI薬) と92のDILI陰性薬 (非DILI薬) の8つのヒトP450フォームに対する阻害活性を以下を使用して評価しました。組換え酵素と発光基質、およびDILI識別の最高のバランスの取れた精度を示すしきい値は、レシーバーの動作特性分析を使用して、各P450酵素について決定されました。結果は、テストされたP450の中で、CYP1A1とCYP1B1が非DILI薬よりもDILI薬によって阻害され、統計的に有意であることを示しました。CYP1A1またはCYP1B1に対して閾値を超える阻害活性を示した薬剤の91%がDILI薬剤であることがわかりました。内部5分割交差検定の結果により、DILI薬の閾値ベースの識別に対するCYP1A1およびCYP1B1阻害データの有用性が確認されました。肝臓での薬物代謝へのこれらのP450の寄与は最小限であると考えられていますが、現在の調査結果は、CYP1A1およびCYP1B1阻害の評価が、薬剤開発の初期段階で薬剤候補のDILIリスクをスクリーニングするのに役立つことを示唆しています。CYP1A1またはCYP1B1に対して閾値を超える阻害活性を示した薬剤の91%がDILI薬剤であることがわかりました。内部5分割交差検定の結果により、DILI薬の閾値ベースの識別に対するCYP1A1およびCYP1B1阻害データの有用性が確認されました。肝臓での薬物代謝へのこれらのP450の寄与は最小限であると考えられていますが、現在の調査結果は、CYP1A1およびCYP1B1阻害の評価が、薬剤開発の初期段階で薬剤候補のDILIリスクをスクリーニングするのに役立つことを示唆しています。

[PDF形式でダウンロード \(1789K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

A431細胞における周囲の求電子試薬への複合曝露中のPTP1B / EGFRシグナル伝達と細胞毒性の活性化

Yumi Abiko, Kohki Kurosawa, Hiroto Yamakawa, Yoshito Kumagai

2021年 46巻 4号 p. 177-185

発行日: 2021年

公開日: 2021/04/02

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.177>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

タンパク質チロシンホスファターゼ (PTP) 1Bのチオール基の化学修飾は、PTP1BのS修飾を介して環境好中球によって模倣される上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナル伝達の活性化を引き起こします。求電子試薬への単回暴露によるPTP1B / EGFRの活性化は確立されていますが、求電子試薬への複合暴露の影響は不明です。ここでは、人間の上皮癌A431細胞における周囲の求電子試薬への複合求電子剤への複合曝露によるEGFRシグナル伝達の活性化を調べた。1,2-および1,4-ナフトキノ (NQ) への同時曝露はSを増強しました-内因性および組換えヒトPTP1B

(hPTP1B) の修飾。hPTP1BまたはA431細胞の1,2-および1,4-NQへの複合曝露は、個々の曝露と比較してPTPの不活性化をエスカレートさせました。1,2-NQ曝露によるEGFRおよびその下流キナーゼ細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2のリン酸化は、10 μ M 1,4-NQを含む1,2-NQへの同時曝露によって促進されました。EGFR阻害剤は、ERK 1 / 2のリン酸化を減少させ、NQカクテルによるEGFR活性化に続いてERKがリン酸化されたことを示している。NQへの複合曝露は、各NQ単独と比較して、A431細胞の細胞死も加速させました。1,4-ベンゾキノ (BQ) 治療後、EGFR / ERKの活性化は見られませんでした。1,4-BQの存在下で1,4-NQに曝露すると、1,4-NQを介したEGFRの活性化が増加しました。これは、1の強化が1,4-BQによる4-NQ依存性EGFR活性化は、1,4-NQを伴う1,2-NQとは異なるメカニズムによって引き起こされます。これらの結果は、周囲の求電子試薬への複合曝露は、たとえ低濃度であっても、個々の曝露よりも強力なレドックスシグナル伝達の活性化を誘発する可能性があることを示唆しています。私たちの調査結果は、異なる求電子試薬を組み合わせると予期しない効果が生じる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 \(1825K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

文字

亜ヒ酸塩は、培養ヒト大動脈平滑筋細胞でNrf2の活性化を介して組織因子合成を誘導します

Tsuyoshi Nakano, Tsutomu Takahashi, Chika Yamamoto, Toshiyuki Kaji, Ya ...

2021 年 46 巻 4 号 p. 187-192

発行日: 2021年

公開日: 2021/04/02

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.187](https://doi.org/10.2131/jts.46.187)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

組織因子 (TF) は凝固カスケードのイニシエーターであり、血管平滑筋細胞などの内皮下細胞で構成的に発現し、血管が損傷すると急速な凝固を開始します。TFは、アテローム性動脈硬化症の発症と進行に関与していることが示されています。環境汚染物質であるヒ素は、アテローム性動脈硬化症の進行に関与していますが、病原性のメカニズムは完全には解明されていません。本研究では、ヒト大動脈平滑筋細胞 (HSMC) とその根底にある分子メカニズムにおけるTFの発現に対する亜ヒ酸の影響を調査しました。我々は、(1) 亜ヒ酸塩がTF合成を刺激し、HSMCの核因子赤芽球2関連因子2 (Nrf2) 経路を活性化すること、(2) Nrf2活性化因子であるスルフォラファンもHSMCのTF合成を刺激することを発見しました。(3) 亜ヒ酸塩が誘導するTF合成のアップレギュレーションは、HSMCのNrf2ノックダウンによって防止されました。これらの結果は、亜ヒ酸塩がHSMCのNrf2経路を活性化することによってTF合成を促進し、亜ヒ酸塩によるTF発現の誘導がアテローム性動脈硬化症の進行に関連している可能性があることを示唆しています。

[PDF形式でダウンロード \(1073K\)](#)

[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)

Google translation / A&E trial