

The Journal of Toxicological Sciences

毒物学ジャーナル

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, 6 号

選択された号の論文の6件中1~6を表示しています

原著

ファスジルは、Rhoa / ROCKシグナル経路を標的とすることにより、アセトアミノフェン誘発性肝障害を軽減します

Xiwen Ren、Tong Meng、Xingbin Ren、Xiaoyu Li、Lin Lu

2021 年 46 巻 6 号 p. 255-262

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.255>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

ファスジルはRhoa / ROCKシグナル伝達の阻害剤であり、抗炎症作用と抗損傷作用に関与しています。この研究の目的は、アセトアミノフェン（APAP）誘発性肝障害に対するファスジルの効果を調り、その潜在的な分子メカニズムを明らかにすることでした。この研究では、C57BL / 6 Jマウスをさまざまなグループに分け、APAPと特定の用量のファスジルで治療しました。HE染色は、APAPによって誘発された肝臓の病理組織の変化を検出するために使用されました。関連因子のレベルを検出するためにELISAアッセイを実施した。Rhoa、ROCK1、ROCK2の発現を検出するためにウエスタンブロットを使用した。CD86とCD6はRT-PCRによって決定され、免疫組織化学的染色によりCD86発現の違いが検出されました。Rhoa / ROCKの発現はAPAP誘発性肝障害で増加し、FasudilはRhoa / ROCKの発現を標的としました。ファスジルは、APAPによって誘発される肝の病理学的変化と肝機能障害を抑制します。ファスジルは、肝臓組織におけるAPAP誘発性の全身性炎症性因子の放出を阻害します。ファスジルは、肝臓組織でAPAPによって誘発される抗酸化酵素、脂質過酸化およびマクロファージ浸潤の活性を阻害します。ファスジルは、Rhoa / ROCKシグナル経路を標的とすることにより、APAP誘発性肝障害を軽減し、APAP誘発性肝障害におけるファスジルの臨床使用の可能性を示しています。

[PDF形式でダウンロード \(2821K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

レミフェンタニルは、miR-205を介したPINK1の調節を介して、心筋虚血/再灌流障害から保護します

Lu Cheng、Yifan Wu、Jiayu Tang、Chao Zhang、Huan Cheng、Qi Jiang、Chun ...

2021年46巻6号 p. 263-271

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.263>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする

心筋虚血/再灌流 (I/R) 損傷は、心筋梗塞や収縮機能障害などの重度の心血管虚血性疾患につながる可能性があります。レミフェンタニルは、心筋I/R損傷に対する保護効果を示しました。次に、根底にある病態生理学的メカニズムがこの研究で調査された。現在の研究では、初代心筋細胞をラットから分離し、レミフェンタニルで前処理しました。miR-205アンタゴミールを注射した尾静脈のラットをレミフェンタニルの注入に供し、次に局所虚血に続いて再灌流に供した。結果は、低酸素/再酸素化によって誘発された心筋細胞の細胞生存率がレミフェンタニル後に増加した一方で、アポトーシスが減少し、切断されたカスパーゼ-3発現が減少したことを示した。低酸素/再酸素化治療は、miR-205を増加させ、PINK1 (PTEN誘導推定キナーゼ1) の発現を減少させました。ただし、レミフェンタニルによる前処理は、miR-205を減少させ、PINK1を強化しました。さらに、miR-205の過剰発現は、PINK1の発現を減少させ、低酸素/再酸素化によって誘発された心筋細胞におけるレミフェンタニルによって誘発された細胞生存率の増加と細胞アポトーシスの減少の影響を打ち消しました。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH (乳酸デヒドロゲナーゼ) 活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な標的を提供する可能性があります。レミフェンタニルによるプレコンディショニングにより、miR-205が減少し、PINK1が強化されました。さらに、miR-205の過剰発現は、PINK1の発現を減少させ、低酸素/再酸素化によって誘発された心筋細胞におけるレミフェンタニルによって誘発された細胞生存率の増加と細胞アポトーシスの減少の影響を打ち消しました。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH (乳酸デヒドロゲナーゼ) 活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な標的を提供する可能性があります。レミフェンタニルによるプレコンディショニングにより、miR-205が減少し、PINK1が強化されました。さらに、miR-205の過剰発現は、PINK1の発現を減少させ、低酸素/再酸素化によって誘発された心筋細胞におけるレミフェンタニルによって誘発された細胞生存率の増加と細胞アポトーシスの減少の影響を打ち消しました。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH (乳酸デヒドロゲナーゼ) 活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な標的を提供する可能性があります。miR-205の過剰発現は、PINK1の発現を減少させ、低酸素/再酸素化によって誘発された心筋細胞におけるレミフェンタニルによって誘発された細胞生存率の増加と細胞アポトーシスの減少の影響を打ち消しました。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH (乳酸デヒドロゲナーゼ) 活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な標的を提供する可能性があります。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェ

ンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH（乳酸デヒドロゲナーゼ）活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な標的を提供する可能性があります。miR-205アンタゴミールの注射は、I/R損傷のあるラットモデルにおいて、レミフェンタニルによって誘発される梗塞サイズの減少とLDH（乳酸デヒドロゲナーゼ）活性を改善しました。結論として、miR-205は、PINK1の調節を介して、ラット心筋I/R損傷におけるレミフェンタニルの保護効果に関与し、心血管虚血性疾患の改善の潜在的な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 \(3055K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

ヒト血管内皮細胞におけるCdTe量子ドットによって誘発されるニトロソ化ストレス細胞毒性の関与

Yujie Huang、Xiaozhuan Li、Yahong Wu、Qingwei Zhao、Mingzhu Huang、Xin ...

2021年46巻6号 p. 273-282

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.273>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

量子ドット (QD) は、細胞内追跡、薬物送達、生物医学的イメージング、および診断のための理想的な薬剤として利用できる新しいタイプの蛍光ナノ材料です。それらの潜在的な毒性と毒素感受性血管系、特に血管内皮細胞との相互作用を理解することが急務です。この研究では、CdTe（テルル化カドミウム）QDの細胞毒性が血管内皮細胞のニトロソ化ストレスによって部分的に誘導されたかどうかを調査することを目的としました。我々の結果は、CdTe QDの細胞内量が用量および時間依存的に徐々に増加し、20~80nMのCdTeQDとインキュベートした場合に濃度依存的な生存率の低下が観察されたことを示しました。ペルオキシナイトライトレベルは、QD処理によって大幅にアップレギュレーションされました。これは、ニトロソ化ストレスが活性化されたことを示しています。さらに、ニトロチロシンレベルは、用量依存的に24時間のCdTe QD曝露後に増加しました。これは、CdTeQDによって誘発されるニトロソ化ストレスがEA.hy926のチロシンニトロ化と関連していることを示唆しました。さらに、CdTe QDはEA.hy926アポトーシスを誘導し、 $\Delta\psi_m$ が低い細胞の割合はCdTe QD処理後に増加し、ミトコンドリアの脱分極が誘導されたことを示しています。ROS蛍光の増加は、QDの用量依存的に観察されました。これは、酸化ストレスがCdTeQDによって誘発される内皮細胞毒性にも関与していることを示唆しています。私たちの仕事は、QDの将来のアプリケーションのために、ニトロソ化ストレスによって誘発されるQDの毒性と潜在的な血管リスクに関する実験的証拠を提供しました。これは、CdTeQDによって誘発されたニトロソ化ストレスがEA.hy926のチロシンニトロ化と関連していることを示唆しました。さらに、CdTe QDはEA.hy926アポトーシスを誘導し、 $\Delta\psi_m$ が低い細胞の割合はCdTe QD処理後に増加し、ミトコンドリアの脱分極が誘導されたことを示しています。ROS蛍光の増加は、QDの用量依存的に観察されました。これは、酸化ストレスがCdTeQDによって誘発される内皮細胞毒性にも関与していることを示唆しています。私たちの仕事は、QDの将来のアプリケーションのために、ニトロソ化ストレスによって誘発されるQDの毒性と潜在的な血管リスクに関する実験的証拠を提供しました。これは、CdTeQDによって誘発されたニトロソ化ストレスがEA.hy926のチロシンニトロ化と関連していることを示唆しました。さらに、CdTe QDはEA.hy926アポトーシスを誘導し、 $\Delta\psi_m$ が低い細胞の割合はCdTe QD処理後に増加し、ミトコンドリアの脱分極が誘導されたことを示しています。ROS蛍光の増加は、QDの用量依存的に観察されました。これは、酸化ストレスがCdTeQDによって誘発される内皮細胞毒性にも関与していることを示唆しています。私たちの仕事は、QDの将来のアプリケーションのために、ニトロソ化ストレスによって誘発されるQDの毒性と潜在的な血管リスクに関する実験的証拠を提供しました。

ミトコンドリアの脱分極が誘発されたことを示しています。ROS蛍光の増加は、QDの用量依存的に観察されました。これは、酸化ストレスがCdTeQDによって誘発される内皮細胞毒性にも関与していることを示唆しています。私たちの仕事は、QDの将来のアプリケーションのために、ニトロソ化ストレスによって誘発されるQDの毒性と潜在的な血管リスクに関する実験的証拠を提供しました。ミトコンドリアの脱分極が誘発されたことを示しています。ROS蛍光の増加は、QDの用量依存的に観察されました。これは、酸化ストレスがCdTeQDによって誘発される内皮細胞毒性にも関与していることを示唆しています。私たちの仕事は、QDの将来のアプリケーションのために、ニトロソ化ストレスによって誘発されるQDの毒性と潜在的な血管リスクに関する実験的証拠を提供しました。

[PDF形式でダウンロード \(3769K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

減少したヒトAPE1条件下で脱塩基部位類似体によって誘導される非標的置換の同様の頻度と特徴

Tetsuya Suzuki, Yuri Katayama, Yasuo Komatsu, Hiroyuki Kamiya

2021年46巻6号 p. 283-288

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.283>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

脱塩基部位は、環境変異原を含むさまざまな要因によって細胞内に形成され、癌の開始、促進、および進行に関与していると考えられています。化学的に安定な脱塩基部位類似体（テトラヒドロフラン型類似体、THF）は、非標的塩基置換、ならびにヒト細胞における標的置換および大きな欠失変異を誘発します。非標的置換は、THFおよび脱塩基部位の主要な修復酵素であるヒトアプリン/アピリミジンエンドヌクレアーゼ1（APE1）タンパク質によるTHFを有するDNA鎖の切断によって開始される可能性があります。より低いAPE1レベルの影響を調べるために、タンパク質はヒトU2OS細胞でsiRNAによってノックダウンされました。*supF*の外側に単一のTHF修飾を含むプラスミド遺伝子をノックダウン細胞に導入し、レポーター遺伝子の非標的置換変異を分析しました。予期せぬことに、ノックダウンはそれらの周波数とスペクトルに明らかな影響を与えませんでした。修飾鎖上の5'-GpA-3'ジヌクレオチドのG塩基は、APE1ノックダウンの有無にかかわらず、非常に頻りに置換されました。これらの結果は、APE1によるDNA鎖切断がTHF誘導の非標的塩基置換に必須ではないことを示唆しました。

[PDF形式でダウンロード \(764K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

中央阻害が防止 *in vivo* でのマウスにおけるノルレミンの急性毒性

Yang Lv, Hongyu Liang, Jun Li, Xiuxiu Li, Xiaohui Tang, Songyu Gao, Ha..

2021年46巻6号 p. 289-301

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.289>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

背景：ハルミンは、抗うつ薬、抗腫瘍薬、その他の薬理作用を示すβ-カルボリンアルカロイドです。ただし、強い毒性作用はその臨床応用を制限するため、最初に検討する必要があります。目的：ハルミンの*in vivo*毒性を評価し、その毒性に対する介入戦略を探求すること。方法：ハルミンの*in vivo*毒性は、マウスの症状、生化学的指標、および心血管系への影響から評価されました。介入実験は、麻酔薬、中枢薬、および末梢抗コリン作用薬を使用して実施されました。結果：ハルミンの急性毒性は用量依存性が高く、致死量の中央値は26.9 mg / kgです。インビボ。典型的な症状には、けいれん、振戦、ジャンプ、落ち着きのなさ、運動失調、弓なり緊張、および死が含まれます。また、心血管機能を変化させます。麻酔薬は、ハルミン中毒後の生存率を改善し、症状を廃止しました。2つの中心的な阻害剤であるベンズヘキソールとフェニトインナトリウムは、ハルミンで中毒したマウスの生存率を均一に改善しました。末梢抗コリン作用薬は何の効果も示さなかった。結論：ハルミン曝露は、中枢神経症状、心血管効果、さらには中枢AChE活性の直接阻害による死につながります。この場合、死は主に中枢神経症状に起因し、二次的な心血管虚脱によって助長されます。中枢抑制はハルミンの急性毒性を防ぎ、特にイソフルランなどの急速なガス状麻酔薬は、ハルミン中毒の治療に応用できる可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(4157K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

メチル水銀に曝露されたラットの痛覚鈍麻と回復

Yo Shinoda, Yuta Yamada, Eiko Yoshida, Tsutomu Takahashi, Yayoi Tsuneo ...

2021年 46巻 6号 p. 303-309

発行日: 2021年

公開日: 2021/06/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.303](https://doi.org/10.2131/jts.46.303)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

水俣病の原因となる基質であるメチル水銀 (MeHg) は、重度の慢性神経障害を引き起こす可能性があります。水俣病の主な症状は四肢の感覚障害です。ただし、MeHgに対する個々の感覚モダリティの感度は広く調査されていません。本研究では、痛み、熱、寒さ、および機械的感覚に対する感受性を比較するために、MeHgに曝露されたラットで刺激反応行動実験を行った。MeHg (6.7 mg / kg / day) を9週齢のWistarラットに5日間経口投与し、2日間中止した後、さらに5日間毎日投与しました。4つの行動実験は、MeHg治療の開始から68日間、各ラットで毎日実施されました。痛みの感覚は11日目以降大幅に減少しましたが、48日目にはコントロールレベルに回復しました。他の感覚モダリティはMeHg曝露の影響を受けませんでした。これらの発見は、痛みの感覚がMeHg毒性に対して最も感受性の高い感覚モダリティであり、この感受性は曝露の中止後に可逆であることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(902K\)](#) [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)