

The Journal of Toxicological Sciences

Online ISSN : 1880-3989

Print ISSN : 0388-1350

ISSN-L : 0388-1350

[資料トップ](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

47 巻, 2 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

Original Article

The protective effects of miR-128-3p on sevoflurane-induced progressive neurotoxicity in rats by targeting NOVA1

Dedong Li, Jian Sun, Mingdong Yu, Ying Wang, Yuechun Lu, Bo Li

2022 年 47 巻 2 号 p. 51-60

発行日: 2022年

公開日: 2022/02/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.51](https://doi.org/10.2131/jts.47.51)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

MiR-128 は中枢神経系で高発現しており、骨髄間質幹細胞から神経細胞への方向性分化を制御している可能性があります。しかし、ラットにおけるセボフルラン誘発の進行性神経毒性におけるその役割と機序はほとんど報告されていない。そこで、本研究では、セボフルランによる神経毒性に対する miR-128-3p の保護作用を探索することを目的とした。海馬の神経細胞を分離し、セボフルランを使用して細胞を処理した。細胞生存率の検出には Cell Counting Kit-8 (CCK-8) を用い、神経細胞の同定には Immunofluorescence を用いて GFAP の濃縮や β -tubulin の検出を行った。miR-128-3p と NOVA 1 の標的結合関係を確認するために、デュアルルシフェラーゼアッセイを用いた。アポトーシスに関する細胞への miR-128-3p とセボフルランの影響を、フローサイトメトリーにより検出した。アポトーシス関連タンパク質および酸化ストレス関連タンパク質の発現は、ウェスタンブロットにより検出した。炎症性サイトカインレベルの測定には、酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を使用した。海馬神経細胞の細胞生存率は、セボフルラン処理により有意に低下した。MiR-128-3p はセボフルラン処理後、細胞内でダウンレギュレートされた。miR-128-3p を過剰発現させると、セボフルラン処理による細胞のアポトーシス誘発の役割を部分的に逆転させ、Bax と cleaved caspase-3 の発現を増強し、Bcl-2 の発現を明らかに阻害した。MiR-128-3p は、NOVA1 によって、セボフルラン処理による NOX1 と NOX4 の発現および炎症性サイトカインレベルを促進する役割を部分的に逆転させた。NOVA1 によるターゲティングによって MiR-128-3p がセボフルラン誘発神経毒性の予防または治療標的として可能性があることが示された。

[PDF形式でダウンロード \(3044K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Ferulic acid regulates miR-17/PTEN axis to inhibit LPS-induced pulmonary microvascular endothelial cells apoptosis through activation of PI3K/Akt pathway

Qinqin Zhang, Zhilan Wang, Jinfei Zhu, Zhili Peng, Cheng Tang

2022年 47巻 2号 p. 61-69

発行日: 2022年

公開日: 2022/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.61>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

急性肺障害 (ALI) は、主に肺微小血管内皮細胞 (PMVECs) の障害によって引き起こされる。LPSは、ALIの微小循環異常を引き起こす病原因子の一つです。フェルラ酸 (FA) は、様々な疾患に対して治療効果を発揮します。リポポリサッカライド誘発の急性呼吸窮迫症候群において、事前にFAを投与すると、炎症と酸化ストレスを抑制することができました。しかし、ALIにおけるFAの具体的な役割と基礎的なメカニズムはよく分かっていない。10 µg/mL Lipopolysaccharide (LPS) を用いてラット PMVEC を 24 時間処理し、qRT-PCR を用いて miR-17 と phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) のレベルを検出した。ウェスタンブロットにより、PI3K/Akt経路の関連タンパク質、およびアポトーシス関連タンパク質を分析した。PMVEC のアポトーシスを検出するために、フローサイトメトリー分析を行った。細胞生存率を検出するために、MTT アッセイを構築した。miR-17とPTENの標的遺伝子を検出するために、ルシフェラーゼアッセイを実施した。PMVECを用い、ALIにおけるFAの役割をin vitroで研究するための細胞モデルを構築した。我々のデータは、FAがmiR-17をアップレギュレートし、LPSによって誘導されるアポトーシスを低下させることを実証した。FAは、miR-17のアップレギュレーションを介したアポトーシスを抑制する。さらに、miR-17はPTENを負に標的化することを見出した。FAは、miR-17のアップレギュレーションにより、PI3K/Akt経路を介し、cleaved caspase-3とBaxの発現を抑制することが分かりました。PTENの過剰発現は、miR-17阻害剤を導入した細胞と比較して、PI3K/Aktシグナル経路のタンパク質の発現傾向が似ていることに寄与している可能性がある。FAはmiR-17/PTENを介してLPSによって誘導されるPMVECsのアポトーシスを抑制し、ALIにおけるPI3K/Akt経路の活性化をさらに制御することがわかった。我々は、このデータがALIの臨床治療に向けたさらなる研究を誘発することを期待している。

[PDF形式でダウンロード \(3165K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Pharmacokinetics of tacrolimus following an overdose in a patient with extreme obesity and genotype *CYP3A5*3/*3*: a case report

Toshinori Hirai, Yoshihiko Morikawa, Noriko Sasaki, Hideo Kato, Daisuk ...

2022年 47巻 2号 p. 71-75

発行日: 2022年

公開日: 2022/02/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.71>

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

この症例は、劇症肝炎の既往があり、11歳で生体肝移植を受けた極度の肥満（肥満度 45.6kg/m^2 ）の27歳男性である。タクロリムス徐放性製剤（TAC）1.5 mgを毎日経口投与しており、血中トラフ濃度は 2.0 ng/ml 以下であった。遺伝子型はチトクロームP450 3A5（CYP3A5）*3/*3（GIG）で、実父から提供されたCYP3A5*3アレルのグラフト肝を有している。また、P糖タンパクの表現型に関するデータはなかった。CYP3A4およびP-glycoproteinと相互作用する薬物、グレープフルーツ、セントジョーンズワートは摂取していない。TAC 30 mgを意図的に服用し、全身倦怠感、中毒症状を呈した。入院当日（0日目）、血中TAC濃度が 60 ng/ml を超えたため、TACを中止した。さらに、血中TAC濃度が 10 ng/mL を超える状態が3日以上続いた。アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニンホスホキナーゼの軽度の上昇を示し、明らかな臨床症状は認められなかった。退院後、血中TAC濃度はTAC過剰摂取日から14日目に 7.4 ng/mL 、28日目に 3.7 ng/mL まで低下した。最終的に血中TAC濃度は66日目に 2.0 ng/mL 以下に低下した。本例は、極度の肥満と肝臓のCYP3A5*3対立遺伝子により、TACの過剰摂取後の排泄が遅れることを示したものである。

[PDF形式でダウンロード \(720K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)[Original Article](#)

A physiologically based kinetic modeling of ethyl *tert*-butyl ether in humans—An illustrative application of quantitative structure-property relationship and Monte Carlo simulation

Saori Watanabe-Matsumoto, Kikuo Yoshida, Yuriko Meiseki, Seiichi Ishid ...

2022年 47巻 2号 p. 77-87

発行日: 2022年

公開日: 2022/02/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.47.77](https://doi.org/10.2131/jts.47.77)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

化学物質のリスク評価には生理学的速度論（PBK）モデリングが有用であるが、化学物質固有の分配係数や Y_{max} 、 K_m などの代謝パラメータの入力値はほとんどない。しかし、定量的構造物性相関（QSPR）などの *in silico* 法により、この欠点を補うことができる。そこで、QSPRにより予測された必要なトキシコキネティクス（TK）パラメータを用いてPBKモデルの妥当性を評価するため、ETBEをモデル物質としてPBKモデルを構築し、ETBEの分配係数、 V_{max} および K_m を既報の関連化学物質の値を用いて予測し、モンテカルロシミュレーションによりETBE吸入毒物動態を確率的に推算した。計算されたETBEの静脈血中濃度は、ヒトにおける実測値と同程度であり、本PBKモデルによりヒトにおけるETBEトキシコキネシスの再現性が確立されたものと考えられた。また、モンテカルロシミュレーションにより、最大血中濃度（ C_{max} ）および血中濃度時間曲線下面積（AUC）における用量指標の不確実性および感度解析を行った結果、推定された C_{max} およびAUCはそれぞれ高い信頼性および中程度の信頼性を有していた。

以上より、ETBEモデル物質において、QSPRのin silico手法と組み合わせたPBKモデルの妥当性が実証された。QSPR-PBKモデルとモンテカルロシミュレーションの組み合わせは、入力値が不明な化学物質のトキシコキネティクス推定や推定の妥当性評価に有効である。

[PDF形式でダウンロード \(1305K\)](#)

[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)

DeepL translation / AEIC trial