

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, 9 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

Knockdown of UAF1 alleviates sevoflurane-induced cognitive impairment and neurotoxicity in rats by inhibiting pro-inflammatory signaling and oxidative stress

Yingjun Zhu, Min Zhang, Jiayu Wang, Qingxiu Wang

2022 年 47 巻 9 号 p. 349-357

発行日: 2022年

公開日: 2022/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.349>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することで、手術/セボフルラン (SEV) 誘発の術後認知機能障害 (POCD) が改善される可能性があることが示されている。

手術/セボフルラン (SEV) 誘発の術後認知機能障害 (POCD) を改善する可能性があることを示す証拠がある。しかし、そのメカニズムは不明なままです。UAF1は、NLRP3のユビキチン化を介した分解を阻害するUSP1の結合パートナーとして働くことから、UAF1がNLRP3インフラマソームの制御を通じてPOCDに関与している可能性が示唆された。ここでは、SEVによるラットの認知障害および神経毒性におけるUAF1/NLRP3の役割について検討した。新生児ラットを対照群、SEV群、SEV+AAV-shNC群、SEV+AAV-shUAF1 (UAF1ダウンレギュレーション) 群に無作為に分けた。認知機能障害の評価にはモリス水迷路 (MWM) テストを適用した。TUNEL染色、qRT-PCR、ELISAを用いて、それぞれアポトーシスと炎症マーカーを評価した。酸化ストレスについては、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、カタラーゼ (CAT)、マロンジアルデヒド (MDA) の濃度を定量化した。その結果、SEV投与により、有意な認知機能障害、海馬組織のアポトーシスの増加、海馬の酸化ストレスの増加が認められた。

海馬組織のアポトーシスの増加、MDAと炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-18) の上昇、SODとCATレベルの減少が認められた。上記の観察結果はすべて、UAF1のダウンレギュレーションによって逆転した。さらに、UAF1の枯渇はさらに、UAF1の枯渇は、SEVによるp-NLRP3、p-I κ B α 、p-p65レベルの上昇を中和した。以上のことから、UAF1をノックダウンすることにより、炎症性シグナル伝達および酸化ストレスを抑制し、SEVによるラットの認知障害および神経毒性を緩和することができることが示された。

[PDF形式でダウンロード \(3415K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Involvement of the CYP1A1 inhibition-mediated activation of aryl hydrocarbon receptor in drug-induced hepatotoxicity

Tomomi Yoda, Tomoaki Tochitani, Toru Usui, Mami Kouchi, Hiroshi Inada, ...

2022年 47 巻 9 号 p. 359-373

発行日: 2022年

公開日: 2022/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.359>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

肝毒性は、医薬品候補化合物の非臨床安全性試験において最も多く観察される毒性の一つであり、ヒトにおける薬剤性肝障害のリスクを評価するためには、肝毒性メカニズムを理解することが重要である。本研究では、2-[2-Methyl-1-(oxan-4-yl)-1H-Benzimidazol-5-related]の肝毒性発現機構を検討し、そのメカニズムを明らかにした。benzimidazol-5-yl]-1,3-benzoxazole (DSP-0640) は、雄ラットにおける4週間の経口反復投与毒性試験で、肝細胞の遠心性肥大と空胞化を特徴とする肝障害を呈した薬剤の候補である。DSP-0640を投与したラットの肝臓では、Cyp1a1を含むアリール炭化水素受容体 (AHR) 標的遺伝子の発現が増加した。しかし、*in vitro*のレポーターアッセイでは、DSP-0640は最小限のAHR活性化能を示したに過ぎなかった。そこで、DSP-0640がCYP1酵素に依存した内因性AHRアゴニストのクリアランスを阻害することにより、間接的にAHRを活性化する可能性を検討した。DSP-0640は、ラットおよびヒトのCYP1A1に対して阻害作用を示し、内因性AHRアゴニストとして知られる6-ホルミルインドロ [3,2-b] カルバゾールによって誘導されるラットおよびヒトのAHR媒介レポーター遺伝子発現を促進することが*in vitro*のアッセイで確認された。また、他の肝毒性化合物であるタクリンやアルベンダゾールでも、AHR活性化にCYP1A1阻害が関与している可能性が示されました。これらの結果から、DSP-0640による肝障害にはCYP1A1阻害によるAHR活性化が関与しており、DSP-0640はヒトにおいても肝障害を誘発する可能性があることが示唆された。CYP1A1阻害を介したAHR活性化は、薬剤による肝毒性の新規メカニズムであることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(2176K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Methyl vinyl ketone disrupts neuronal survival and axonal morphogenesis

Hiromu Sugawara, Hiroaki Norimoto, Zhiwen Zhou

2022年 47 巻 9 号 p. 375-380

発行日: 2022年

公開日: 2022/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.375>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

メチルビニルケトン (MVK) は、主にタバコの煙、産業廃棄物、排ガス中に存在する環境負荷物質である。MVKにさらされる機会は多いものの、MVKの細胞毒性はほとんど知られていない。神経細胞は、人間にとって最も重要な臓器の一つである脳の主要な構成要素である。しかし、MVKが神経細胞に与える影響については、これまでほとんど調べられていませんでした。ここでは、海馬の初代培養細胞を用いて、MVK処理が神経細胞の生存と軸索の形態形成に悪影響を及ぼすかどうかを明らかにしました。

神経細胞の培養を行った。海馬の神経細胞を0.1 μ Mから3.0 μ MのMVKで処理したところ、濃度依存的に神経細胞死率が増加することが確認された。また、低濃度の

また、MVKを0.1 μ Mまたは0.3 μ Mで処理すると、軸索伸長に影響を与えずに軸索分岐を特異的に阻害することを明らかにした。この結果は、MVKが神経細胞に対して強い毒性を持つことを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1846K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Dihydropyrazine suppresses TLR4-dependent inflammatory responses by blocking MAPK signaling in human hepatoma HepG2 cells

Madoka Sawai, Yuu Miyauchi, Takumi Ishida, Shinji Takechi

2022年 47巻 9号 p. 381-387

発行日: 2022年

公開日: 2022/09/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.47.381>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

3-hydro-2,2,5,6-tetramethylpyrazine (DHP-3) を含むジヒドロピラジン (DHP) は、生体内や食品中で非酵素的反応により生成する糖化生成物であり、ラジカルを生成することから生物に対する毒性が認められている化合物である。これらはラジカルを生成するため、生物に対して毒性がある化合物として認識されている。しかし、我々の以前の研究では、DHP-3がリポポリサッカライド (LPS) 処理したHepG2細胞においてToll様受容体4 (TLR4) の発現を抑制し、核因子 κ B (NF- κ B) のリン酸化を減少させることが示されました。TLR4シグナルは様々な炎症性疾患の発症に関与しており、TLR4シグナルにはNF- κ Bとマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) が重要な役割を担っていることが示唆されています。そこで、DHP-3のMAPKシグナルへの影響、ひいては活性化されたTLR4シグナル経路への影響を明らかにすることを目的としました。LPS刺激HepG2細胞において、DHP-3はMAPK、extracellular signal-regulated kinase、c-Jun NH2-terminal kinaseおよびp38のリン酸化を減少させた。また、activator protein-1のサブユニットであるc-junの発現は、DHP-3処理により減少した。さらに、DHP-3によるMAPKシグナルの抑制は、インターロイキン-6、CC-ケモカインリガンド2、シクロオキシゲナーゼ-2といった様々な炎症性調節因子の減少をもたらした。これらの結果は、DHP-3がMAPKシグナルを抑制することにより、TLR4依存性の炎症反応に対して抑制効果を発揮していることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1123K\)](#)

[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)