

[資料トップ](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

48 巻, 11 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

Epigenetic mutagen-like environmental chemicals alter neural differentiation of human induced pluripotent stem cells

Yoshikazu Arai, Koichiro Nishino

2023 年 48 巻 11 号 p. 571-583

発行日: 2023年

公開日: 2023/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.571>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#) [PDF形式でダウンロード \(4694K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

胎児環境からは、農薬、重金属、タバコの代謝物など、さまざまな化学物質が検出されている。胎児はこれらの化学物質に比較的低濃度で曝露されるが、出生後に神経障害や行動障害を発症するリスクが高まる。我々は、以下の5つの化学物質の影響を評価することを目的とした。

(ジエチルホスフェート、コチニン、オクタクロロジプロピルエーテル、水銀、セレン) の神経発達への影響を、人工多能性幹細胞から分化させたヒト神経細胞 (NSphs) を用いて評価することを目的とした。各化学物質の血清濃度での曝露では、NSphの発達に影響は見られなかった。しかし、5つの化学物質への複合曝露は、NSphのサイズの有意な減少を引き起こし、遺伝子発現と神経分化を変化させた。そこで次に、化学物質曝露によるNSphの性質の変化を調べるため、DNAメチル化に注目した。化学物質への複合曝露は、個々の遺伝子座におけるNSphのDNAメチル化状態に極めて小さな影響を与えた。しかし、化学物質曝露によるメチル化状態の確率的变化は、ゲノム全体に有意に蓄積した。これらの結果は、5種類の化学物質が、ヒトの神経発生過程におけるエピジェネティックな状態を生物レベルで変化させるエピミュテジェンとして作用することを示唆している。以上より、我々は、*in vitro*のヒト神経細胞モデルを用いて、エピムターゲンが誘発する血清濃度での神経分化の変化を初めて示した。

Original Article

Lidocaine induces neurotoxicity in spinal cord neurons in Goto-Kakizaki rats via AMPK-mediated mitophagy

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#) [PDF形式でダウンロード \(3358K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

目的 リドカインは神経毒性を誘発することが報告されており、その神経毒性は高グルコース濃度によってさらに増強される。本研究は、糖尿病の脊髄ニューロンにおけるリドカイン神経毒性の基礎となるメカニズムを探ることを目的とする。

方法 特定病原体不検出 (SPF) の健康なSprague-Dawley (SD) ラット30匹と、12週齢、体重180-200gの五島柿崎 (GK) ラット30匹を用い、ラットの脊髄ニューロンを単離し、*in vitro*で培養した。細胞増殖の検出にはCell Counting Kit-8を用い、リドカインの適切な濃度と投与時間を決定した。ミトコンドリア機能は、ATP含量、細胞酸素消費率、ミトコンドリア膜電位、活性酸素産生、ミトコンドリア超微細構造を用いて評価した。オートファジーおよびマイトファジー関連分子PINK1、p-AMPK、LC-3II/LC3-I比、mTORC1の発現を検出するためにウェスタンブロットを適用した。PINK1とLC3の発現を検出するために、免疫蛍光染色を用いた。結果 リドカインは濃度および時間依存的に脊髄ニューロンの細胞生存率を低下させた。また、リドカイン投与はGKラットのミトコンドリア機能障害を悪化させた。さらに、糖尿病ではマイトファジーが活性化され、リドカイン曝露はマイトファジーをアップレギュレートした。AMPK活性化剤MK8722は、ミトコンドリア障害を悪化させ、PINK1、p-AMPK、LC-3II/LC3-I比の発現を増加させ、mTORC1の発現を減少させたが、AMPK阻害剤化合物Cおよびオートファジー阻害剤バフィロマイシンA1は、ミトコンドリア障害を減少させ、PINK1、p-AMPK、LC-3II/LC3-I比の発現を減少させ、mTORC1の発現を増加させた。結論 リドカインは、AMPKを介したマイトファジーを介して、GKラットの脊髄ニューロンの神経毒性を誘発した。

Original Article

Effects of salt supplementation in uninephrectomized KK-Ay mice: Examining the potential of a diabetic kidney disease model

Ryuhei Sano, Kanjiro Ryu, Tomohiko Sasase, Yuichi Shinozaki, Soon Hui ...

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#) [PDF形式でダウンロード \(5701K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

糖尿病性腎臓病 (DKD) は末期腎臓病 (ESRD) の主要な原因である。ナトリウムグルコース共輸送体2阻害薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬など、現在のDKDの治療戦略はある程度の有効性を示しているが、DKDの病態が複雑であるため、ESRDへの進行を完全に食い止めることはできていない。DKDの病態生理学的メカニズムを解明することは、新規治療戦略の開発に不可欠である。本研究では、腎摘除を行っていないKK-Ayマウスの病態生理学的特徴を調べるとともに、塩分補給が腎障害の加速に及ぼす影響を検討した。UNx KK-Ayマウスは、糸球体および尿細管間質の線維化を伴う病態生理学的腎異常を示した。さらに、塩分補給は腎障害、特に尿細管障害を増悪させた。これらの結果から、UNx KK-Ayマウスは進行したDKDのモデルとして有用であり、食塩はDKDにおける尿細管障害を悪化させることが示唆された。

Effects of microsampling on toxicity evaluation of 1-naphthylisothiocyanate (ANIT), a hepatotoxic substance, in a mouse toxicity study

Kazuaki Takahashi, Shun Kawaguchi, Tomohiro Ikeda, Yuki Tomonari, Take ...

2023年 48巻 11号 p. 607-615

発行日: 2023年

公開日: 2023/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.48.607>

ジャーナル フリー HTML

抄録を非表示にする [PDF形式でダウンロード \(712K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

マイクロサンプリング (MS) に焦点を当てたICH S3A Q&Aが発表され、従来の採血量によるトキシコキネティクス (TK) 評価ではTKサテライト群に多数の動物を必要とするため、MSが有用であると述べられているが、マウスにおけるMSの適用に関する報告は少ない。我々は、肝毒性物質である1-ナフチルイソチオシアネート (ANIT) 単回経口投与後の毒性パラメータをMSの有無で比較することにより、マウスにおける毒性評価へのMSの影響を検討した。各群3匹のマウスの尾静脈から、24時間の間に2時点または3時点で血液サンプル (50 μ L/点) を採取し、投与2日後に毒性を評価した。血液化学および病理組織学的に、肝臓または胆嚢の損傷を示唆するANIT関連の変化が認められた。肝臓の局所的な肝細胞壊死や炎症細胞浸潤の増加、胆嚢の粘膜上皮壊死など、これらの変化の一部は明らかにMSの影響であった。MSを投与した動物では貧血傾向が認められたが、MSを投与していない対照動物では認められなかったことから、出血の影響が示唆された。今回の結果から、ANITの肝毒性は、MSで血液を採取したマウスではほとんどの項目で評価できたが、ANITを用いた本試験条件では、貧血の項目や肝臓・胆嚢の病理学的な項目がMSの影響を受けた。したがって、マウスへのMSの適用は慎重に検討すべきである。

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)