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](#)

最新号

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

Nafamostat mesylate sensitizes ovarian cancer cells to carboplatin by promoting the ZNF24-mediated inhibition of WNT2B

Jiehuan Xu, Jianlin Chen, Dao Wang, Yaojun Li, Ping Lian, Xiaozhu Wu, ...

2024年 49巻 11号 p. 467-479

発行日: 2024年

公開日: 2024/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.467>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

化学療法薬に対する耐性は卵巣癌患者を複雑にし、最終的には死に至らしめる。メシル酸ナファモスタット (NM) は、いくつかの癌において化学療法感受性を高める補助療法として使用されてきた。本研究では、カルボプラチン (CBP) に感受性を示す卵巣がん細胞に対するNMの効果を評価し、その基礎となるメカニズムを明らかにすることを目的とした。ここでは、mRNAとタンパク質の発現を解析するために、qRT-PCR、ウェスタンブロット、IHCを用いた。細胞生存率と増殖は、MTTアッセイとコロニー形成アッセイを用いて測定した。細胞の遊走と浸潤はトランスウェルアッセイを用いて調べた。細胞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を用いた。ジンクフィンガータンパク質24 (ZNF24) とウィングレス型MMTV統合部位ファミリーメンバー2b (WNT2B) の相互作用は、デュアルルシフェラーゼレポーターとクロマチン免疫沈降アッセイで検証した。異種移植ヌードマウスモデルを用いて、in vivoでのCBP感受性に対するNMの影響を評価した。その結果、NMの介入は、CBP耐性卵巣がん細胞の生存率、増殖、遊走、浸潤を阻害し、アポトーシスを促進することが示された。さらに、NMはZNF24をアップレギュレートすることで、卵巣がん細胞をCBPに対して感作した。ZNF24はWNT2Bの転写を阻害することにより、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達を不活性化した。さらに、NMはin vivoでの腫瘍増殖に対するCBPの抑制効果を増強した。以上より、NMはZNF24を介したWNT2B/Wnt/ β -カテニン軸の不活化を促進することにより、卵巣癌細胞のCBP感受性を増強した。これらの知見は、卵巣がんにおけるCBP耐性を改善するための実行可能な治療法を示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(5476K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Gene expression profiles of neuroinflammatory responses in broad brain regions in rats repeatedly administered with *N*-methyl-*N*-nitrosourea for 28 days

Xinyu Zou, Yousuke Watanabe, Shunsuke Ozawa, Yuri Ebizuka, Momoka Shob ...

2024年 49巻 11号 p. 481-495

発行日: 2024年

公開日: 2024/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.481>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

N-メチル-N-ニトロソウレア (MNU) 曝露は、ラットの海馬神経新生を障害する。本研究では、ラットのMNU反復投与にตอบสนองして、さまざまな脳下部構造にわたって共通してアップレギュレートまたはダウンレギュレートされた遺伝子発現プロファイルを調べた。5週齢のラットにMNUを0、5、15 mg/kg体重/日で28日間経口投与し、海馬歯状回、脳梁、大脳皮質、小脳縦隔における遺伝子発現マイクロアレイ解析を行った。15mg/kgのMNUでは、すべての脳領域で免疫・炎症反応に関連する複数の機能的発現上昇遺伝子クラスターが、またいくつかの領域ではアポトーシス過程の制御に関連する発現上昇または低下遺伝子クラスターが認められた。具体的には、4つの領域で共通して見られた発現上昇遺伝子は、「免疫応答」および/または「炎症応答」のクラスター

(Cd74、Ccl3、Fcgr3a、Serping1、Lgals3、Fcgr2b、Hcst、Kcnn4、Tnf、Gpr18、Tyrobp、Cyba) と「金属結合タンパク質」のクラスター (Mt1、Mt2A、Apobec1) に濃縮されていた。一方、4つの領域に共通する発現低下遺伝子 (Bmp4、Vcan、Fhit) は、「細胞増殖」、「グリア細胞の移動」、「ヌクレオチド代謝」のクラスターに含まれた。代表的な遺伝子産物を免疫組織化学的に解析した結果、調べたすべての脳領域で、MNU投与はIba1を共発現するメタロチオネイン-1/II+細胞とガレクチン-3+細胞を増加させ、Iba1+細胞とCD68+細胞も増加させた。これらの結果から、ラットにMNUを反復投与すると、脳内の神経細胞成分のアポトーシスを伴う神経炎症と酸化ストレスが生じると同時に、MNU曝露からの神経保護のための抗炎症反応が同時に起こり、これらの反応にはメタロチオネイン-1/IIとガレクチン-3を産生するミクログリアの活性化が関与していることが示唆された。

PDF形式でダウンロード (6890K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Puerarin alleviates the high glucose-induced oxidative stress via the RAGE/PKC/NOX4 axis in renal mesangial cells

Hongbin Wang, Wei Li

2024年 49巻 11号 p. 497-507

発行日: 2024年

公開日: 2024/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.497>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

糖尿病性腎症 (DN) は糖尿病の重篤な微小血管合併症であり、その進行には高グルコース (HG) 誘発性の腎メサンギウム細胞における酸化ストレスが関与している。本研究の目的は、高グルコース (HG) に暴露した腎メサンギウム細胞におけるプエラリン (Pu) の抗酸化活性とその基礎メカニズムを探索することである。異なる処理を終えた細胞は、活性酸素の発生を検出するためにDCFH-DAを用い、AGE、MDA、SOD、GSH-PXの発現はELISAと対応するキットで測定した。細胞形態は光学顕微鏡で捉えた。RAGE、PKC α 、PKC β 、PKC γ 、NOX4のmRNA発現はRT-PCR法で、RAGE、NOX4、PKC β のタンパク質発現はウェスタンブロッティング法で定量した。正常グルコース (NG) 群と比較して、活性酸素レベル、SOD活性およびGSH-PX発現はHG群で顕著に減少し、MDA発現はHG群で増加した。その結果、Puの投与により、HGによるROSレベル、MDA発現の上昇、SOD活性およびGSH-PX発現の低下が有意に抑制されることが証明された。さらに、Pu投与は、AGE発現を顕著に抑制し、RNA及びタンパク質レベルの両方において、HG環境によるRAGE、PKC β 及びNOX4の発現増加を逆転させることができた。さらに、PKC β ノックダウン細胞では、アクセスグルコースに対するPuの抗酸化作用は観察されなかった。Puは腎メサンギウム細胞におけるRAGE/PKC/NOX4軸を介してHG誘発酸化ストレスを緩和することができ、これはPuのDN治療の可能性を革新的に示唆している。

PDF形式でダウンロード (4199K)

HTML形式で全画面表示

Original Article

Perinatal maternal exposure to high-dose sodium phenobarbital in the modified Comparative Thyroid Assay: no significant reduction in thyroid hormones in pups despite notable effects in dams

Hidenori Suto, Keiko Ogata, Kenta Minami, Akira Sato, Naruto Tomiyama, ...

2024年 49巻 11号 p. 509-529

発行日: 2024年

公開日: 2024/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.509>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

我々は、より少数のSprague-Dawleyラット (N=10/群) を用いて、アッセイ感度を維持しながら脳甲状腺ホルモン (TH) 濃度と脳室周囲異所症を評価する改良型比較甲状腺アッセイ (CTA、USEPA) を提案する。我々の最近の知見によれば、改良型CTAの出生前試験コホートでは、フェノバルビタールナトリウム (NaPB) 曝露により、母体血清T3 (最大-26%) およびT4 (最大-44%) が用量依存的に減少することが検出された (1000ppmおよび1500ppm、それぞれ60および84mg/kg/日の摂取量に相当)。妊娠20日目には、胎児は血清中TH濃度 (-26%) と脳中TH濃度 (-29%) の減少を示したが、これらの減少は用量依存的ではなかった。本研究では、出生後の試験コホートにおける治療を拡大し、GD6から泌乳日 (LD) 21まで母親をNaPB (81-93mg/kg/日) に曝露した。出生後4日目、21日目、28日目の仔馬の血清および脳内TH濃度、脳室周囲異所形成を評価した。LD21のダムは血清T3 (最大-34%) とT4 (最大-54%) の有意な減少を示したが、仔マウスはどの試験時点でも有意なTH抑制や脳室周囲異所症を示さなかった。

その代わり、PND21の仔の血清と脳では、T4の代償的増加が観察された。本研究により、高用量のNaPBへの周産期の母体曝露は、母体のTH濃度を中程度に低下させることが確認された。しかし、同用量のNaPBへの母体ラットの曝露は、出生後の子ラットの血清や脳のTH濃度を有意に低下させることはなかった。

[PDF形式でダウンロード \(3959K\)](#)

[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