

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](#)

49 巻, 6 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

Investigation of normalization procedures for transcriptome profiles of compounds oriented toward practical study design

Tadahaya Mizuno, Hiroyuki Kusuhara

2024 年 49 巻 6 号 p. 249-259

発行日: 2024年

公開日: 2024/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.249>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

トランスクリプトームプロファイルは化合物の代表的な表現型に基づく記述子であり、化合物の効果を効果的に捉える能力が広く認められている。しかし、バッチ差異の存在は避けられない。洗練された統計的手法が存在するにもかかわらず、その多くはかなりのサンプルサイズを想定している。ロバストな化合物プロファイルを得るためのトランスクリプトーム解析を、特に実際のシナリオで頻繁に遭遇する小規模データセットの文脈において、どのように設計すべきか?本研究では、生物学的応答をプロファイルとして導出する際に用いられるベースライン分布に焦点を当て、トランスクリプトームプロファイルの正規化手順を検討することにより、この問題に取り組んだ。最初に、2つの大規模GeneChipデータセットを調査し、異なる正規化手順の影響を比較した。各データセット内の生物学的複製物の応答プロファイル間の類似性およびデータセット間の同一化合物の応答プロファイル間の類似性の評価を通して、バッチ補正条件下の各バッチ内の全サンプルによって定義されるベースライン分布が大規模データセットのための良い選択であることを明らかにした。続いて、シミュレーションを行い、データセット全体の応答プロファイルのロバスト性に対する対照サンプル数の影響を調べた。結果は、小さなデータセットに対するコントロールサンプルの適切な量を決定するための洞察を提供する。これらの結論は制約されたデータセットに由来することを認識することが重要である。しかしながら、本研究は、化合物のトランスクリプトームプロファイルを効果的に活用する方法の理解を高め、そのようなプロファイルの実用化のための必須の知識の蓄積を促進すると信じている。

[PDF形式でダウンロード \(2947K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Identification of post-mortem product of zolpidem degradation by hemoglobin via the Fenton reaction

Yoshikazu Yamagishi, Sayaka Nagasawa, Hirotarō Iwase, Yasumitsu Ogra

2024年 49巻 6号 p. 261-268

発行日: 2024年

公開日: 2024/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.261>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

ゾルピデム、N,N-ジメチル-2-[6-メチル-2-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]アセトアミドは、臨床診療で広く使用されている睡眠薬であるが、致死的な中毒および自殺の多くの臨床例で検出される。法医学では、ゾルピデム中毒による死亡の具体的証拠を提供するために血中ゾルピデム濃度の正確な測定が必須である。しかし、剖検時の血中ゾルピデム濃度は死亡推定時刻と異なることが多い。本研究では、ゾルピデムが種々の温度でFenton反応を介してヘモグロビン(Hb)により分解されることを見出した。ゾルピデム分解の基礎となる機構は、そのリンカー部分の酸化を含んでいた。液体クロマトグラフィー四重極-Orbitrap質量分析(LC-Q-Orbitrap-MS)により得られたMSおよびMS/MSスペクトルは、ゾルピデムとインキュベートしたHb/H₂O₂溶液およびゾルピデム摂取により死亡した数人の血液中で2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-2-(6-メチル-2-(p-トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アセトアミド(2-OH ZOL)の生成を示した。これらの結果は、2-OH ZOLがFenton反応を介したHbによるゾルピデム分解の死後生成物であることを示唆する。

[PDF形式でダウンロード \(1225K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Original Article

Analysis of cardiohemodynamic and electrophysiological effects of morphine along with its toxicokinetic profile using the halothane-anesthetized dogs

Ai Goto, Ryuichi Kambayashi, Masaya Fujishiro, Chika Hasegawa, Hiroko ...

2024年 49巻 6号 p. 269-279

発行日: 2024年

公開日: 2024/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.269>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

電子付録

抄録を非表示にする

モルヒネは末期心不全患者の治療抵抗性呼吸困難に使用されているが、その心血管安全性プロファイルに関する情報は限られたままである。ハロタン麻酔イヌ (n=4) にモルヒネを0.1, 1および10 mg/kg/10分静脈内投与し、20分間観察した。低および中用量はそれぞれ治療濃度 (0.13 μ g/mL) および治療濃度以上 (0.97 μ g/mL) の血漿濃度に達した。低用量は、QT間隔が注入開始後10~15分延長したことを除いて、心血管変数をほとんど変化させなかった。中用量は5~15分間左室への前負荷と後負荷を減少させ、10~30分間左室収縮性と平均血圧を減少させ、最終的に15~30分間心拍数を抑制した。さらに、中用量は心室内伝導時間、心室早期再分極期間または終末再分極期間を変化させることなく、房室伝導時間、QT間隔/QTcV、心室後期再分極期間および心室有効不応期を漸進的に延長させた。心室再分極の逆周波数依存性遅延が確認された。高用量は、注入開始後それぞれ1.9分と3.3分までに最初の2匹の動物で主に血管拡張による心臓血液力学的虚脱を誘導し、治療には循環支持を必要とした。残りの2匹については、高用量の試験は実施されなかった。このように、静脈内投与されたモルヒネは、急速に現れる血管拡張作用を発揮し、その後、ゆっくりと心臓抑制作用を発現する。モルヒネはin vivoでIKr阻害を介して心室再分極を遅延させることができるが、トルサード・ド・ポアントを発生させる可能性は小さい。

[PDF形式でダウンロード \(3354K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

Letter

Transcriptome analysis in various cell lines exposed to nitric oxide

Tohta Mizushima, Sho Kubota, Yuta Iijima, Nobumasa Takasugi, Takashi U ...

2024年 49巻 6号 p. 281-288

発行日: 2024年

公開日: 2024/06/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.49.281>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

一酸化窒素 (NO) はシグナル伝達において生理学的役割を果たし、過剰または慢性NOは炎症メディエーターとして毒性作用を有する。NOは可逆的に蛋白質S-ニトロシル化を形成し、疾患進行に関連した毒性学的機能を発揮する。エピゲノム関連酵素であるDNAメチルトランスフェラーゼは、S-ニトロシル化により酵素活性が阻害される。したがって、過剰または慢性のNO曝露は、遺伝子発現を変化させることによって疾患を引き起こす可能性がある。しかし、トランスクリプトームに対する慢性NO曝露の影響はほとんど理解されていない。ここでは、48時間NO (100 μ M) に曝露したA549, AGS, HEK293TおよびSW48細胞のトランスクリプトーム解析を行った。差次的に発現する遺伝子は細胞特異的であることを示した。遺伝子オントロジー解析は、細胞接着または遊走に関連する差次的に発現した遺伝子の機能的サインが、いくつかの細胞株でアップレギュレートされていることを示した。遺伝子セット濃縮分析は、NOが種々の細胞系において炎症関連遺伝子発現を刺激することを示した。この知見は、NOが炎症性疾患に密接に関与することを示す以前の研究を支持する。全体として、本研究は遺伝子発現の変化に焦点を当てることによりNO関連炎症性疾患の病因を解明する。

[PDF形式でダウンロード \(4915K\)](#)[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)

Mirai Translate! AEIC trial