

The Journal of Toxicological Sciences

オンラインISSN : 1880-3989

印刷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8件中1～8を表示しています

原著

機械学習アルゴリズムを使用したげっ歯類における2,4-ジクロロフェノキシ酢酸除草剤（2,4-D）への急性および慢性暴露後の遺伝毒性の評価

FabíoladeAzevedoMello、Beatriz Bertholace Magalhaes Silva、Emmanuel...

2020 年 45 巻 12 号 p. 737-750

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.737>

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸（2,4-D）は、世界で最も広く使用されている除草剤の1つですが、その変異原性および発がん性についてはまだ議論の余地があります。げっ歯類における2,4-Dへの急性および慢性暴露の遺伝毒性効果を評価する目的で、2,4-Dへの環境暴露をシミュレートした。また、遺伝毒性特性から実行される認識を通じて、曝露グループの違いを検出する際の機械学習アルゴリズムのパフォーマンスを評価しました。急性期には、88匹のスイスマウスが使用され、5つのグループに分けられ、異なる時間間隔（24、48、72、および192時間）で噴霧にさらされました。慢性期には、88匹のウィスターラットが使用され、2つのグループ（吸入および経口）に分けられ、6か月間暴露されました。小核試験およびコメットアッセイのために大腿骨髄細胞を収集した。データはパターン認識アルゴリズムによって評価されました。急性暴露では、中濃度および高濃度がコメットアッセイでDNA損傷を誘発したが、これらの濃度は小核細胞を増加させなかった。慢性暴露では、暴露経路に関係なく、すべての暴露群でコメットアッセイの小核とDNA損傷が増加した。データは、2,4-Dへの暴露群と非暴露群の区別の強いパターンを示した。私たちのデータは、2,4-Dへの急性吸入暴露と慢性経口および吸入暴露の両方が濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があることを示した。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。中濃度および高濃度はコメットアッセイでDNA損傷を誘発しましたが、これらの濃度は小核細胞を増加させませんでした。慢性暴露で

は、暴露経路に関係なく、すべての暴露群でコメットアッセイの小核とDNA損傷が増加した。データは、2,4-Dへの暴露群と非暴露群の区別の強いパターンを示した。私たちのデータは、2,4-Dへの急性吸入暴露と慢性経口および吸入暴露の両方が濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があることを示した。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。中濃度および高濃度はコメットアッセイでDNA損傷を誘発しましたが、これらの濃度は小核細胞を増加させませんでした。慢性暴露では、暴露経路に関係なく、すべての暴露群でコメットアッセイの小核とDNA損傷が増加した。データは、2,4-Dへの暴露群と非暴露群の区別の強いパターンを示した。私たちのデータは、2,4-Dへの急性吸入暴露と慢性経口および吸入暴露の両方が濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があることを示した。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。暴露経路に関係なく、すべての暴露群でコメットアッセイの小核とDNA損傷が増加した。データは、2,4-Dへの暴露群と非暴露群の区別の強いパターンを示した。私たちのデータは、2,4-Dへの急性吸入暴露と慢性経口および吸入暴露の両方が濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があることを示した。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。4-Dは、濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があります。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。4-Dは、濃度に関係なく遺伝毒性作用を引き起こす可能性があります。機械学習は、対照群と2,4-Dに曝露された群との間に明確な区別を示し、曝露の影響は濃度に依存しません。

[PDF形式でダウンロード \(3294K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

U937細胞株におけるmiR-155およびmiR-125bとそれらのマクロファージ機能関連遺伝子の発現に対するPhorbol12-ミリステート13-アセテート濃度の影響

Suhaibee Kuno, Kanitta Srinoun, Tipparat Penglong

2020 年 45 巻 12 号 p. 751-761

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.45.751](https://doi.org/10.2131/jts.45.751)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

ホルボール12-ミリステート13-アセテート（PMA）で誘導されたU937細胞株は、*invitro*で広く使用されています。ヒトマクロファージの機能を研究するためのモデル。ただし、単球細胞株のマクロファージへの分化を促進するために一般的に使用されるPMAのいくつかの濃度があります。また、PMA処理したヒト単球細胞株におけるmicroRNA-155（miR-155）およびmiR-125bの発現はまだ報告されていません。マクロファージの分化を刺激するためのPMAの5つの通常の濃度は、10、25、50、100、および200nMです。この研究では、miR-155、miR-125b、およびこれら5つの濃度で処理した後のU937由来細胞のマクロファージ機能に与えるそれらの関連遺伝子の発現レベルを比較しました。形態学的研究の結果は、PMAの5つの濃度が同様の方法でマクロファージの分化を誘導できることを示した。また、細胞増殖と生存率は、200 nMのPMA処理での細胞生存率の低下を除いて、これら5つの条件間で有意差はありませんでした。5つの濃度のPMAは、miR-155およびmiR-125bの発現をアップレギュレートし、U937由来細胞の食作用活性を用量反動的に増加させ

る可能性があります。miR-155のアップレギュレーションは、*TNF α* と*BACH1*および*CEBP β* の発現レベルの低下、*IRF4*の低下はmiR-125bの発現レベルの上昇と相関していました。私たちの研究では、PMAが広範囲の濃度でマクロファージの分化を刺激できることがわかりましたが、濃度が低いとmiR-155とmiR-125bの両方の発現が高くなり、U937由来のマクロファージの食作用機能活性と相関する可能性があります。

[PDF形式でダウンロード \(5051K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

文字

生理学に基づいた薬物動態モデルを使用して予測された工業用化学物質の経口投与後のラットにおける血漿、肝臓、および腎臓への曝露：ペルフルオロオクタンスルホン酸の事例研究

Yusuke Kamiya, Mayu Yanagi, Shiori Hina, Kazuki Shigeta, Tomonori Miur ...

2020 年 45 巻 12 号 p. 763-767

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

[DOI | https://doi.org/10.2131/jts.45.763](https://doi.org/10.2131/jts.45.763)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

化学受容体、代謝および/または排泄、および中央コンパートメントからなる単純化された生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルが最近提案されました。現在の研究では、このタイプのPBPKモデルは、モデル化合物として、肝臓に影響を与える環境毒物であるペルフルオロオクタンスルホン酸に対して設定されました。次に、モデルを使用して組織濃度を推定しました。モデルの薬物動態パラメータの入力値は、ラットで報告/測定された血液基質濃度に最適になるように計算されました。ペルフルオロブタンスルホン酸、ペルフルオロヘキサンスルホン酸、およびペルフルオロオクタンスルホン酸のPBPKモデルを使用して外挿した血漿、肝臓、および腎臓の濃度対時間曲線下の最大濃度および面積は、ラットで報告された平均値と一致していました。ラットモデルとスケールアップしたヒトPBPKモデルを使用すると、反復投与後に血漿と肝臓にペルフルオロオクタンスルホン酸の蓄積が見られました。一般集団のヒト血液中のペルフルオロオクタンスルホン酸の報告された50パーセンタイル濃度と95パーセンタイル濃度（それぞれ0.0048と0.0183 ng / mL）は、PBPKモデルを使用して逆線量測定分析を受けました。これらのヒトの血中濃度は、90日間でそれぞれ0.041および0.16 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ の暴露を意味する可能性があり、値は参照用量（0.02 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ ）とほぼ同様であり、不確実係数は30です。最新のPBPKモデルを使用して生成された経口投与後の化学物質基質の組織および血液曝露の比較的良好な推定値。血漿および肝臓におけるペルフルオロオクタンスルホン酸のいくつかの蓄積が、反復投与後に見られた。一般集団のヒト血液中のペルフルオロオクタンスルホン酸の報告された50パーセンタイル濃度と95パーセンタイル濃度（それぞれ0.0048と0.0183 ng / mL）は、PBPKモデルを使用して逆線量測定分析を受けました。これらのヒトの血中濃度は、90日間でそれぞれ0.041および0.16 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ の暴露を意味する可能性があり、値は参照用量（0.02 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ ）とほぼ同様であり、不確実係数は30です。最新のPBPKモデルを使用して生成された経口投与後の化学物質基質の組織および血液曝露の比較的良好な推定値。一般集団の0.0048および0.0183 ng / mL）は、

PBPKモデルを使用して逆線量測定分析を受けました。これらのヒトの血中濃度は、90日間でそれぞれ0.041および0.16 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ の暴露を意味する可能性があり、値は参照用量（0.02 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ ）とほぼ同様であり、不確実係数は30です。最新のPBPKモデルを使用して生成された経口投与後の化学物質基質の組織および血液曝露の比較的良好な推定値。一般集団の0048および0.0183ng / mL）は、PBPKモデルを使用して逆線量測定分析を受けました。これらのヒトの血中濃度は、90日間でそれぞれ0.041および0.16 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ の暴露を意味する可能性があり、値は参照用量（0.02 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$ ）とほぼ同様であり、不確実係数は30です。最新のPBPKモデルを使用して生成された経口投与後の化学物質基質の組織および血液曝露の比較的良好な推定値。

[PDF形式でダウンロード \(1099K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

新規タバコ蒸気製品からのタバコの煙またはエアロゾルにさらされた3次元モデルセルのLC / MS分析

Yuichiro Takanami, Nobumasa Kitamura, Shigeaki Ito

2020 年 45 巻 12 号 p. 769-782

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.45.769](https://doi.org/10.2131/jts.45.769)[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

新規のタバコ蒸気製品（NTV）はタバコの葉を含み、発熱体を使用してニコチン含有エアロゾルを生成します。亜慢性的な生物学的影響は、タバコの煙（CS）とNTVエアロゾルへの反復暴露により、3次元気管支上皮モデル細胞を使用して以前に評価されています。ただし、細胞内曝露特性は詳細に研究されていません。この研究では、細胞を最初に2つの濃度レベルのタバコの煙（CS）の水性抽出物（AQE）に曝露し、細胞溶解物をLC-高分解能質量分析による非標的分析を行って、細胞に存在する外因性化合物を測定しました。検出された数千のピークのうち、4つのピークがCS依存性を示し、再現性よく検出されました。ピークの2つはニコチンとニコチンN-メチル-酸化物、および他の2つの推定化合物はミオスミンとノルハレマンでした。次に、細胞を、曝露と曝露後の培養期間のさまざまな組み合わせで、CSのAQEに曝露しました。新鮮な培地で細胞を曝露後培養すると、4つの化合物のピーク面積が著しく減少しました。インビトロNTVエアロゾルにCSのスウィッチング研究はいずれかのCSのAQE、NTVエアロゾルまたは媒体別の4回の曝露に続いて、断続的にCSの4倍のAQEに細胞を曝露することによって調べました。NTVに切り替えると、CS成分として知られているミオスミンとノルハレマンのレベルが低下しました。結果は、細胞内の細胞外化合物が細胞外の曝露状態を反映していることを示しています。したがって、これらの曝露実験で細胞の機能変化を監視することは可能です。

[PDF形式でダウンロード \(2513K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

原著

ビスフェノールAとロテノンがプロテインジスルフィドイソメラーゼ（PDI）のS-ニトロシル化を誘導し、ラット海馬の初代培養細胞とPC12細胞の神経突起伸長を阻害します

Yukino Kobayashi, Ami Oguro, Erina Yagi, Akira Mitani, Suguru N. Kudoh ...

2020 年 45 巻 12 号 p. 783-794

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.783>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

ビスフェノールA (BPA) は、中枢神経系 (CNS) の機能と発達を妨げ、行動異常と記憶喪失を引き起こします。タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) のS-ニトロシル化は、散発性アルツハイマー病とパーキンソン病の脳で増加します。本研究の目的は、BPA誘発神経毒性における一酸化窒素 (NO) の役割を明らかにすることでした。ロテノン、PDIのS-ニトロシル化を介してNOを介した神経変性を誘発するため、陽性対照として使用されました。まず、ラットをBPAとロテノンで処理し、ラットの脳ミクロソームでPDIのS-ニトロシル化を検出しました。BPAとロテノンは、PDIのS-ニトロシル化に付随するPDIのRNase酸化活性を低下させました。次に、ラットの脳におけるBPAとロテノンによるPDIのS-ニトロシル化を明らかにするために、ラット褐色細胞腫細胞株PC12と、ラット海馬の初代培養ニューロン細胞をBPA (5および10 μ M) とロテノン (100または200 nM) で処理しました。BPAはPDIのS-ニトロシル化を誘発しましたが、NOS阻害剤であるNG-モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA) は反対の効果を発揮しました。最後に、CNSにおけるBPAの毒性を評価するために、PC12および初代培養ニューロン細胞の神経突起伸長に対するその影響を調査しました。BPAはこれらの細胞の神経突起伸長を阻害しましたが、L-NMMAはこの阻害を逆転させました。神経突起伸長におけるPDI活性の関与も調べられ、PDI阻害剤であるバシトラシンが神経突起伸長を減少させることが示されている。さらに、PDIの過剰発現は、触媒的に不活性なPDI変異体ではなく、神経突起伸長を増強しました。

[PDF形式でダウンロード \(4312K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

文字

培養血管内皮細胞における低極性金ナノクラスターの細胞密度依存性蓄積

Takato Hara, Misato Saeki, Yuichi Negishi, Toshiyuki Kaji, Chika Yamam ...

2020 年 45 巻 12 号 p. 795-800

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.45.795>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

我々は以前、有機-無機ハイブリッド分子の細胞毒性とさまざまな生物学的反応を報告しました。ただし、使用した分子はすべて求電子性であるため、求電子性のないハイブリッド分子の効果は不明なままです。グルタチオンで保護された金ナノクラスター、Au₂₅(SG)₁₈は、分子内極性が低く、安定性が高い有機-無機ハイブリッド分子です。この研究では、培養血管内皮細胞におけるAu₂₅(SG)₁₈の細胞毒性と細胞内蓄積を調べ、これらの特性を負に帯電した金ナノ粒子 (AuNP) の特性と比較しました。両方のAu₂₅(SG)₁₈AuNPは、細胞毒性なしに用量依存的に血管内皮細胞に蓄

積し、低細胞密度でより多くの蓄積が観察されました。ただし、Au₂₅(SG)₁₈は、セル内のAuNPよりも大幅に少なく蓄積されました。これらの結果は、有機-無機ハイブリッド分子の分子内極性が細胞内蓄積を調節する可能性があることを示唆している。

[PDF形式でダウンロード \(1671K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

文字

カドミウムに曝露された培養ウシ大動脈内皮細胞におけるメタロチオネインアイソフォームの誘導

Tomoya Fujie, Yusuke Ozaki, Fukuta Takenaka, Misaki Nishio, Takato Har ...

2020 年 45 巻 12 号 p. 801-806

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

[DOI](#) <https://doi.org/10.2131/jts.45.801>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

メタロチオネイン (MT) は、カドミウム、亜鉛、銅などの重金属に対して細胞保護作用を持つ誘導性タンパク質です。MT-1およびMT-2は、重金属によって誘導され、重金属に結合するMTのアイソフォームです。ウシ大動脈内皮細胞には、MT-1A、MT-1E、MT-2Aの3種類のMT遺伝子が含まれています。ただし、これらのMTアイソフォームの関連タンパク質発現は確認されていません。本研究では、塩化カドミウムで処理された細胞におけるMTサブアイソフォームタンパク質の発現が、高速液体クロマトグラフィー-誘導結合プラズマ質量分析システムを使用して同定されました。(1) カドミウムによるMT-1Aの転写誘導は、MT-1E/2Aよりも著しく感受性が高いことが明らかになった。;(2) MT-1AおよびMT-2Aタンパク質は、カドミウムによって誘発された主要なMTサブアイソフォームでした。(3) 細胞におけるMTアイソフォームの実際の役割は明確ではなかったが、カドミウムの細胞毒性に対するMT-1およびMT-2の機能に分化がある可能性がある。これは、カドミウムによる血管内皮細胞におけるMTタンパク質のアイソフォームの異なる誘導を示す最初の研究です。

[PDF形式でダウンロード \(1133K\)](#)[HTML形式で全画面表示](#)

エラッタ

9,10-フェナントレンキノンのレドックスサイクリングは、プロテインチロシンホスファターゼ1BのS酸化を介して上皮成長因子受容体シグナル伝達を活性化します

Nho Cong Luong, Yumi Abiko, Takahiro Shibata, Koji Uchida, Eiji Warabi ...

2020 年 45 巻 12 号 p. 807

発行日: 2020年

公開日: 2020/12/01

[DOI](#) <https://doi.org/10.2131/jts.45.807>[ジャーナル](#) [フリー](#)

抄録を非表示にする

[ページ358、図5C]紙の図5Cのウエスタンブロットデータのラベルが誤って配置されていました。

[PDF形式でダウンロード \(905K\)](#)

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)

Google Translation / A&C Trial