

毒物学ジャーナル

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6件中1~6を表示しています

レビュー

集団変動に焦点を当てた環境化学スクリーニングにおけるCRISPRアプローチ

Nivedita Chatterjee, Xiaowei Zhang

2021年 46巻 11号 p. 499-507

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.499>[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[抄録を非表示にする](#)

リスク評価に人口変動を含めることへの重要な障壁は、個人間の変動と環境曝露によって誘発された有害な結果に対する感受性の違いについての私たちの不完全な理解です。ゲノム編集ツールを集団多様性モデルと組み合わせることにより、この記事は、特定の表現型に固定されている決定因子である個体間変動因子を特定し、特徴づけるための潜在的な戦略を強調することを目的としています。目標は、人口ベースの*in vitro*で、ゲノム全体または遺伝子の焦点を絞ったサブセットで、摂動されたCRISPRベースの偏りのない機能ゲノミクススクリーニングを統合することによって達成できます。モデルシステム（HapMapおよび1000 Genomesプロジェクトから入手可能なリンパ芽球様細胞株、LCLなど）。次に、データは、民族性および対応するゲノムワイド関連解析（GWAS）を機能ゲノミクススクリーニング結果に組み込むことにより、遺伝的多様性および個人（または亜集団）感受性に変換できます。このアプローチは、特に環境ストレスの次世代リスク評価のための補足データを提供できます。現在の論文は、人口ベースの*in vitro*で実施された以前の研究の概要を示しています。モデルシステム、環境化学物質の摂動されたCRISPRベースの機能的トキシコゲノミクススクリーニング、そして最後に、これら2つのプラットフォームをそれらの機会と課題と組み合わせて、人口変動の機構的理解を達成するための潜在的な戦略。

[PDF形式でダウンロード \(1754K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

手紙

ジヒドロピラジン誘発細胞毒性の分子メカニズム：終末糖化産物の受容体からの独立した経路の可能性

Yuu Miyauchi, Madoka Sawai, Takumi Ishida, Hisao Kansui, Shinji Takech ...

2021年 46巻 11号 p. 509-514

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.509>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[抄録を非表示にする](#)

ジヒドロピラジン (DHP) は、*invivo* および食品中で非酵素的に生成される糖化生成物の1つです。我々は以前に、メチル置換DHPである3-ヒドロ-2,2,5,6-テトラメチルピラジン (DHP-3) が、培養細胞において酸化還元の不均衡と細胞毒性を誘発することを明らかにしました。ただし、DHP-3誘導細胞毒性の根底にある分子メカニズムは不明であります。この問題に対処するために、DHP-3が誘導する細胞毒性における終末糖化産物 (RAGE) の受容体の関与を調べました。RAGEの役割を評価するために、RAGEとその細胞質ドメインを欠く欠失変異体 ($RAGE_{\Delta cyto}$) を構成的に発現するHeLa細胞を調製しました。) 、エピソードベクターを使用します。ベクターでトランスフェクションした後、トランスフェクトされていない細胞を除去するために、複数の濃度のハイグロマイシンとのインキュベーション後に細胞を選択しました。細胞におけるRAGEおよび $RAGE_{\Delta cyto}$ の発現は、イムノブロットングによって確認されました。RAGEおよび $RAGE_{\Delta cyto}$ は、トランスフェクトされた細胞で明らかに発現していました。ただし、これらの細胞とモックベクターをトランスフェクトした細胞の間でDHP-3が誘導する細胞毒性に有意差はありませんでした。これらの結果は、DHP-3がRAGEに依存しない方法で細胞毒性を誘発することを示唆した。

[PDF形式でダウンロード \(1093K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

エストラジオール/テストステロンで治療された前立腺スフェロイドモデルの前立腺慢性炎症のラットで同定された遺伝子の発現の変化

Noriko Nakamura, Daniel T. Sloper

2021年 46巻 11号 p. 515-523

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.515>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

[電子付録](#)

[抄録を非表示にする](#)

ラットは男性の生殖毒性試験の標準モデルです。ラットの前立腺は、生理学的および解剖学的にヒトの前立腺とは異なります。薬物および化学的毒性試験は、ヒト前立腺細胞の*invitro*モデルから恩恵を受けるでしょう。最近、ヒト細胞株の三次元培養によって誘導されたスフェロイドは、インビボで模倣するため、インビトロでの薬物および化学的毒性を評価するために使用されてきた。二次元文化よりも密接な環境。ただし、一貫したサイズの均一なスフェロイドを形成することは、毒性試験にとって技術的に困難です。この研究の目的は、スフェロイドの前立腺毒性を評価するための潜在的な遺伝的マーカーを特定することでした。ヒト初代前立腺上皮細胞を播種したアガロースコーティングプレートを使用して、前立腺スフェロイドを形成しました。前立腺スフェロイドは、培養2~7日目に 17β -エスト

ラジオール (E2) またはテストステロン (T) のいずれかで処理されました。培養7日目にサンプルを採取しました。qPCRを使用して、安息香酸エストラジオール、E2および/またはTに曝露された慢性炎症のラットで以前に同定された遺伝子発現レベルを調べました。E2またはTで処理したスフェロイドでいくつかの遺伝子発現レベルの変化が観察されました。NANOG)、CCモチーフケモカインリガンド2 (CCL2) および骨形成タンパク質受容体タイプ2 (BMP2)。結果を検証し、スフェロイドの遺伝子発現変化がE2またはT治療に特異的であるかどうかを判断するには、前立腺毒性のある生物学的に活性な分子を使用したさらなる研究が必要です。

[PDF形式でダウンロード \(1400K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

原著

未処理の肝細胞および以前に移植されたキメラマウスのフラフィリンで代謝的に不活化された肝細胞によって媒介されるクマリン3,4-エポキシ化におけるヒトチトクロームP4501A2の役割

Tomonori Miura, Shotaro Uehara, Makiko Shimizu, Norie Murayama, Hirosh ...

2021年46巻11号 p. 525-530

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

DOI <https://doi.org/10.2131/jts.46.525>

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)

抄録を非表示にする

クマリンは食品の天然成分ですが、ヒトにおける潜在的な肝毒性のために臨床的に興味深いものです。現在の研究では、経口および静脈内投与 (30 mg / kg) 後のヒト化肝臓マウスにおけるクマリンの薬物動態が、代謝的に活性なクマリン3,4-エポキシド (*o*-ヒドロキシフェニル酢酸のレベルによって推定される) への変換について調査されました。) そして排泄可能な7-ヒドロキシクマリンに。経口投与後、対照マウスはクマリンを7-ヒドロキシクマリンとほぼ同じ速度で*o*-ヒドロキシフェニル酢酸に代謝した (非抱合型と抱合型の合計)。対照的に、クマリンの*o*への*in vivo* 生体内変化-ヒト化肝臓マウスによるヒドロキシフェニル酢酸は、抱合型および非抱合型の7-ヒドロキシクマリンよりも約2桁小さかった。クマリンの静脈内投与後、フラフィリン (13mg / kgの1日経口投与量を3日間) で処理したヒト化肝臓マウスと未処理のヒト化肝臓マウスの間で、*o*-ヒドロキシフェニル酢酸の血漿濃度に差が観察された。血漿濃度対時間曲線下の面積の平均値および*o*の最大濃度-ヒドロキシフェニル酢酸は、フラフィリンで治療したグループで有意に低かった (未治療値のそれぞれ45%と57%)。これらの結果は、ヒトにおけるクマリンの代謝活性化をフラフィリンにより抑制されたP450 1A2によって主に媒介されたことを示唆し、そして経口フラフィリンで処理されたヒト化肝臓マウスが構成する可能性があり、*in vivo* での中に移植されたヒト肝細胞において代謝的に不活性化P450 1A2のためのモデルキメラマウス。

[PDF形式でダウンロード \(1437K\)](#)

[HTML形式で全画面表示](#)

手紙

試験と評価への統合的アプローチのための化学物質の発生および生殖毒性データベース (DART NIHS DB) の構築

Takashi Yamada, Minoru Miura, Tomoko Kawamura, Kazuo Ushida, Kaoru Ino ...

2021年46巻11号 p. 531-538

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.531](https://doi.org/10.2131/jts.46.531)

ジャーナル フリー HTML

電子付録

抄録を非表示にする

発生毒性および生殖毒性（DART）は重要なエンドポイントであり、データベース（DB）は、代替方法を使用して未試験物質のリスクを評価するために不可欠です。対応するOECDテストガイドライン（OECD TG421およびTG422）に従って日本政府省庁が実施した工業用化学物質のDART研究の公開データセットを使用して、信頼性が高く透過的なDARTDBを構築しました。これをDARTNIHSDBと名付けました。このDBは、データセットの化学物質が大規模なDARTデータをコンパイルするToxRefDBの化学物質とほとんど重複していないという点で独特であり、含まれているデータセットは個々の研究レポートを確認した後に作成されたものであるため信頼性があります。DART NIHSDBでは、404物質のうち171物質が、出産および初期胚発生中に発生したDARTの兆候を示しました（49物質）。器官形成（59物質）、および周産期（161物質）。DARTの最小毒性量（LOAEL）を反復投与毒性（RDT）のレベルと比較した場合、15物質（12%）のDARTのLOAELはRDTよりも低かった。これらのうち、5つの物質が50 mg / kg体重/日以下の用量で有意なDARTを示した。このDBの化学的および毒性情報は、メカニズム情報との統合を介して、ステージ固有の有害転帰経路（AOP）の開発に役立ちます。DBのデータセット全体は、OECD QSAR Toolboxなどのリードアクリロスサポートツールに実装できます。これにより、AOPに基づくテストと評価への将来の統合アプローチがさらに促進されます。DARTの最小毒性量（LOAEL）を反復投与毒性（RDT）のレベルと比較した場合、15物質（12%）のDARTのLOAELはRDTよりも低かった。これらのうち、5つの物質が50 mg / kg体重/日以下の用量で有意なDARTを示した。このDBの化学的および毒性情報は、メカニズム情報との統合を介して、ステージ固有の有害転帰経路（AOP）の開発に役立ちます。DBのデータセット全体は、OECD QSAR Toolboxなどのリードアクリロスサポートツールに実装できます。これにより、AOPに基づくテストと評価への将来の統合アプローチがさらに促進されます。このDBの化学的および毒性情報は、メカニズム情報との統合を介して、ステージ固有の有害転帰経路（AOP）の開発に役立ちます。DBのデータセット全体は、OECD QSAR Toolboxなどのリードアクリロスサポートツールに実装できます。これにより、AOPに基づくテストと評価への将来の統合アプローチがさらに促進されます。このDBの化学的および毒性情報は、メカニズム情報との統合を介して、ステージ固有の有害転帰経路（AOP）の開発に役立ちます。DBのデータセット全体は、OECD QSAR Toolboxなどのリードアクリロスサポートツールに実装できます。これにより、AOPに基づくテストと評価への将来の統合アプローチがさらに促進されます。

[PDF形式でダウンロード \(1782K\)](#) [HTML形式で全画面表示](#)

原著

砒素種の分布と米を模した砒素補給食品を与えられたマウスの組織の病理学的特徴

Junli Shao, Xin Li, Yu Luo, Heng Fang, Fangyan Lin, Guiwei Zhang, Furo...

2021年46巻11号 p. 539-551

発行日: 2021年

公開日: 2021/11/01

[DOI https://doi.org/10.2131/jts.46.539](https://doi.org/10.2131/jts.46.539)

[ジャーナル](#) [フリー](#) [HTML](#)[電子付録](#)[抄録を非表示にする](#)

ヒ素の暴露と害は広く注目されています。米はヒ素が豊富な作物です。この研究の目的は、砒素種の分布と、米をシミュレートする砒素補給食品に曝露されたマウスの組織における病理学的変化を学習することでした。マウスのテストグループは、4つのヒ素種（亜ヒ酸塩 iAs^{III} 、ヒ素 iAs^V ）を補充した調製ヒ素飼料で経口暴露されました。モノメチルアルソネートMMA、およびジメチルアルシネートDMA）を3回投与（総As濃度：0.91、9.1、および30 $\mu g/g$ ）で、米のヒ素種比をシミュレートしました。112日後、脾臓、胸腺、心臓、皮膚、および毛髪中のヒ素種の濃度が検出され、脾臓、心臓、および皮膚の組織病理学が観察されました。各ヒ素種が検出され、いくつかの例外を除いて、それらの総濃度は用量依存的に増加しました。興味深い現象の1つは、有機ヒ素と無機ヒ素の比率も用量依存的に増加することです。一方、高ヒ素濃度から低ヒ素濃度までの組織の順序は、中用量群と高用量群で同じでした。脾臓、心臓および皮膚の組織病理学的切片は、組織構造における用量依存的な衰弱性変化を示した。脾臓では、線維性結合組織の過形成、硝子変性、硬化症が発生しました。心筋細胞の萎縮と間質性浮腫が心臓に発生しました。色素沈着過剰、角質増殖、および基底細胞の異型が皮膚で発生した。要約すると、高ヒ素米の長期摂取には健康上のリスクがあります。それを評価するには、さらなる研究が必要です。

[PDF形式でダウンロード \(4810K\)](#)[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)