

問題を閲覧する

年

2020

問題

177巻、1号、2020年9月、1～303ページ

[ボリウムで閲覧](#)



177巻1号
2020年9月
[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

[<前](#) [^次^>](#)

177巻、1号、2020年9月

現代のレビュー

有機リン系化学兵器によって誘発される眼の損傷に対する
広域スペクトル治療 FREE

[アリエル・ゴア](#)

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、1～10ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa095>

概要 ▲

戦争の有機リン系神経ガスは、戦場や民間人のテロのシナリオにおいて、人類に対する主要な脅威の1つを構成しています。有機リン酸（OP）神経ガスへの曝露は、用量依存的に無能力化をもたらします。それらは複数の臓器に影響を及ぼしますが、目は最初で最も頻繁に影響を受けるものの1つです。眼のOP発作は、長期の縮瞳、視覚機能の障害、および眼の痛みを引き起こし、機能障害を引き起こす可能性があります。1%のアトロピン点眼薬を使用するという現在推奨されている軍事医学の教義は、最適な治療法とはほど遠いものです。眼痛と縮瞳反応を軽減するの

に効果的ですが、この治療法は長期の散瞳と毛様体筋麻痺を誘発し、羞明と調節の制限を促進し、視覚機能のさらなる障害をもたらす可能性があります。最適な治療は、視覚性能を悪化させる可能性のある散瞳および毛様体筋麻痺の副作用の誘発を回避しながら、正常な視覚機能の迅速な回復を可能にする長期の眼の損傷を改善する必要があります。最適な治療はまた、誤用の影響を最小限に抑える必要があります。近年行われた研究では、さまざまな抗コリン薬を単独で使用するか、オキシム治療と組み合わせて使用する治療が検討されており、眼の損傷を改善する効果が向上する可能性があります。このレビューは、動物に適用された研究の要約であり、OP曝露後の治療プロトコルの臨床的意義と可能な変更について説明します。アトロピンやホマトロピンなどの強力な抗コリン作用性点眼薬の局所低濃度の使用に向けたデータポイントをまとめると、

[記事を見る](#)

バイオマーカー

6つの遺伝子発現バイオマーカーのセットが短期アッセイでラット肝臓腫瘍を同定する

Jクリストファー・コートン、トーマス・ヒル、III、ジェフリー・J・サザーランド、ジェームズ・L・スティーブンス、ジョン・ルーニー

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、11～26ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa101](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa101)

概要 ▲

化学物質誘発性肝がんは、よく特徴付けられた有害転帰経路を介してげっ歯類で発生します。遺伝子発現のみを使用した短期アッセイでの肝癌有害転帰経路における6つの最も一般的な分子開始イベント（MIE）の測定により、肝臓で腫瘍形成性である可能性が高い化学物質とそれに関連する用量の早期同定が可能になると仮定しました。2年間のバイオアッセイ。ラット肝臓腫瘍誘発に対する以前に確立された効果との用量で投与された146の化学物質の2013年の比較からなるラット肝臓マイクロアレイ大要からの転写データを使用してこの仮説をテストしました。5つのMIEは、遺伝毒性と1つ以上の生体異物受容体（アリアル炭化水素受容体、構成的活性化受容体、エストロゲン受容体、およびベルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α ）。慢性損傷は腫瘍形成において重要である可能性があるため、96%のバランスの取れた精度を持つ細胞毒性のバイオマーカーも開発しました。

教師なしTXG-MAPネットワークモデルを使用した各バイオマーカーセットの遺伝子の特性評価により、遺伝子が別個の機能的共発現モジュールに関連付けられていることが実証されました。MIEを活性化する能力に基づいて化学物質をランク付けするために毒性優先指数を使用すると、腫瘍形成用量で投与された化学物質が明らかに最高ランクのスコアを与えることが示されました。TG-GATESまたはDrugMatrixデータセットのいずれかから導出されたしきい値を使用して、化学物質の独立したセットの腫瘍形成能を予測するバランスの取れた精度は、最大93%でした。

記事を見る 補足データ

ヒ素（+3酸化状態）メチルトランスフェラーゼ遺伝子多型と発現が膀胱癌に及ぼす影響：系統的レビュー、メタ分析、およびTCGAデータセットからの証拠

Yuxuan Song、Donghui Jin、Jingyi Chen、Wanfeng Liang、Xiaoqiang Liu

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、27～40ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa087>

概要 ▲

無機ヒ素（iAs）は、膀胱がん（BCa）の環境関連因子として認識されています。ヒ素（+3酸化状態）メチルトランスフェラーゼ（AS3MT）遺伝子は、iAs代謝を調節することによってBCaに影響を与える可能性があります。本研究の目的は、AS3MT多型がBCa感受性に影響を与える可能性があるかどうかを調査することでした。AS3MT多型とBCaに関する適格なケースコントロール研究を系統的にレビューし、BCa患者とコントロール間の遺伝子型分布と対立遺伝子分布をヒトのメタアナリシスによってさらに比較しました。また、AS3MTの効果を明らかにするBCaの臨床転帰と生存期間に関する表現については、Cancer GenomeAtlasデータセットに基づいて一連の分析も実施しました。データベースは体系的に取得され、Stataソフトウェアを適用してメタ分析を実行しました。この研究プロトコルの登録はPROSPEROにあり、IDはCRD42019133947です。5つの記事が採用され、プールされた結果は、rs3740393およびrs11191438多型が全集団のBCaリスク（ $p < .05$ ）に関連していることを示しました。さらに、rs3740393のGGおよびGC遺伝子型、およびrs11191438のGG遺伝子型は、BCaの感受性遺伝子型である可能性があります。TGCAからの168個のBCaサンプルに基づく結果は、AS3MTの発現が高い患者は全生存期間とAS3MTが不良で

あることを示しました。発現はBCa生存の独立した指標です。この研究は、AS3MT多型がBCaリスクに影響を与える可能性があり、AS3MT発現がBCaの予後において極めて重要であることを特定しました。

記事を見る 補足データ

短期暴露に由来する遺伝子発現閾値はラット肝臓腫瘍原を
同定する

トーマス・ヒル、III、 、 ジョン・ルーニー、 Jaleh Abedini、 ヒシャム
エル・マスリ、 チャールズ・E・ウッド ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、41～59ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa102](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa102)

概要 ▲

がんリスク評価の従来の方法は、リソースを大量に消費し、過渡的であり、大多数の環境化学物質に対して実行可能ではありません。この研究では、短期間の研究からの定量的ゲノムデータを使用して、潜在的な腫瘍形成効果の保護閾値を設定できるかどうかを調査しました。げっ歯類肝がんの確立された経路における重要な初期イベントの活性化を測定する遺伝子発現バイオマーカーは、肝がんリスクを予測する腫瘍形成の化学的閾値を示すと仮定しました。TG-GATES ($n = 77$ 化学物質) および DrugMatrix (n) からの短期ゲノムデータ (3～29日間の曝露) を使用した化学物質のトレーニングセットを使用して、6つの主要な肝がん経路のバイオマーカーしきい値を定義しました。 (= 86の化学物質) データベースを作成し、データセット内およびデータセット間でこれらのしきい値をテストしました。6つの経路バイオマーカーは、遺伝毒性、細胞毒性、および生体異物、ステロイド、脂質受容体 (アリアル炭化水素受容体、構成的活性化受容体、エストロゲン受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α) の活性化を表しています。閾値は、検出可能な肝腫瘍の結果がない曝露から得られた最大値として計算されました。トレーニングセットとテストセット全体で一貫した明確な応答値を特定しました。TG-GATESトレーニングセットから得られたしきい値は、独立した化学物質のテストセットで非常に予測的 (97%) でしたが、DrugMatrix研究から得られたしきい値は、TG-GATES研究に対して96%～97%予測されました。要約遺伝子リスト (2 / バイオマーカー) から得られたしきい値も、高い予測精度 (91%～94%) を示しました。これらの発見は、初期のゲノム変化を使用して、後年の健康転帰

を予測する閾値推定値または「分子転換点」を確立できるという考えを支持しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

生体内変化、毒物動態学、および薬物動態学

内部線量と外部線量の関係：一般的なコンパートメントモデルに基づくいくつかの一般的な結果 

Wout Slob、Marco J Zeilmaker、Rudolf T Hoogenveen

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、60～70ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa082>

概要 ▲

内部から外部への用量（IED）の関係がどのように見えるかについての記述は、多くの場合、定性的な毒物動態学的議論に基づいています。たとえば、最近提案された速度論的に導出された最大線量（KMD）は、代謝や吸収などの基礎となるプロセスが飽和するため、IED関係には変曲点が必要であると述べています。しかし、そのような声明は確固たる定量的基盤を欠いています。したがって、飽和を含む一般的なコンパートメントモデルに基づいて、いくつかのシナリオのIED関係の式を導き出しました。シナリオには、反復または単回投与、および可飽和代謝または可飽和吸収が含まれていました。これらのシナリオのいくつかでは、IED関係の明示的な式を導出できますが、他のシナリオでは、数値的に評価する必要がある暗黙的な式のみを確立できます。結果は、可飽和プロセスが全線量範囲にわたって非線形のIED関係につながることを示しています。つまり、下限で線形関係で近似できますが、線量が増えると近似は徐々に悪くなります。KMDで想定されているように、飽和がIED関係の変曲点につながらないという発見は、KMDが毒物学的研究で最高用量を選択するための有効なアプローチではないことを意味します。私たちの結果の追加の使用法は、IED関係の導出された明示的な表現をIEDデータに適合させることができ、おそらく、観察された線量範囲外の外挿のために適合させることができるということです。一方、近似は、線量の増加とともに徐々に悪くなります。KMDで想定されているように、飽和がIED関係の変曲点につながらないという発見は、KMDが毒物学的研究で最高用量を選択するための有効なアプローチではないことを意味します。私たちの結果の追加の使用法は、IED関係の導出された明示的な表現をIEDデータに適合させることができ、おそらく、観察された線量

範囲外の外挿のために適合させることができるということです。一方、近似は、線量の増加とともに徐々に悪くなります。**KMD**で想定されているように、飽和が**IED**関係の変曲点につながらないという発見は、**KMD**が毒物学的研究で最高用量を選択するための有効なアプローチではないことを意味します。私たちの結果の追加の使用法は、**IED**関係の導出された明示的な表現を**IED**データに適合させることができ、おそらく、観察された線量範囲外の外挿のために適合させることができるということです。

記事を見る

発がん

特徴

c-Mycのアップレギュレーション、解糖シフト、およびヒストンアセチル化の間の正のフィードバックループは、**Cr (VI)**で形質転換された細胞の癌幹細胞様の特性と腫瘍形成能を増強します。

Marco Clementino、Jie Xie、Ping Yang、Yunfei Li、Hsuan-Pei Lin ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、71〜83ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa086>

概要 ▲

慢性的な六価クロム[**Cr (VI)**]への曝露は、肺がんやその他の種類のがんを引き起こします。ただし、**Cr (VI)**発がんのメカニズムは明確に定義されていないままです。私たちの最近の研究は、慢性的な**Cr (VI)**曝露が、癌遺伝子**c-Myc**の発現をアップレギュレートすることを示しました。これは、**Cr (VI)**による細胞の形質転換、癌幹細胞(CSC)のような特性および腫瘍形成に大きく寄与します。**c-Myc**は癌細胞の異常代謝のマスターレギュレーターであり、蓄積された証拠は、代謝調節不全が癌の発生と進行の両方で重要な役割を果たしていることを示唆しています。ただし、**Cr (VI)**発がんにおける代謝調節不全の役割についてはほとんど知られていません。この研究は、**Cr (VI)**発がんにおける代謝調節不全の潜在的な役割とメカニズムを調査するために実施されました。**Cr (VI)**で形質転換された細胞は、**c-Myc**のアップレギュレーションに依存する解糖シフトを示すことがわかった。**Cr (VI)**で形質転換された細胞の解糖シフトは、アセチル補酵素A(アセチルCoA)の産生の増加とヒストンアセチル化の上昇をもたらしました。これにより、アセチルCoA産生の重要な酵素であるATPクエン酸リアーゼと**c-Myc**

の発現がアップレギュレートされ、**c-Myc**発現のアップレギュレーション、解糖系シフト、ヒストンアセチル化の増加の間に正のフィードバックループが形成されます。さらに、グルコースの枯渇は、**Cr (VI)** で形質転換された細胞の解糖シフトを逆転させるだけでなく、それらの成長、**CSC**のような特性、および腫瘍形成能を大幅に低下させることが確認されました。これらの発見は、解糖シフトが**Cr (VI)** で形質転換された細胞の悪性表現型を維持する上で重要な役割を果たしていることを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臨床および翻訳毒性学

機構的調査は**Ubrogepant**の肝臓の安全性をサポートします 

[ブレンダ・スミス](#)、[ジョシュ・ロウ](#)、[ポール・B・ワトキンス](#)、[メソード・アシナ](#)、[ジェフリー・L・ウッドヘッド](#)...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、84～93ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa093](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa093)

概要 ▲

小分子カルシトニン遺伝子関連ペプチド (**CGRP**) 受容体拮抗薬は、片頭痛の治療に治療効果を示しています。ただし、以前に調査された**CGRP**受容体拮抗薬、**telcagepant**および**MK-3207**は、薬物誘発性肝障害の懸念のため、臨床開発中に中止されました。肝毒性を引き起こす可能性が低い新規**CGRP**受容体拮抗薬を特定するためのその後の努力は、**ubrogepant**の開発につながりました。**MK-3207**と**telcagepant**を使用して実施された一連の機構研究に続く、**ubrogepant**の選択は、**ubrogepant**が以前の化合物よりも反応性代謝物を形成しにくいことを示唆する重要な構造変更に焦点を合わせました。続いて、各薬物が肝臓毒性を引き起こす可能性を、ミトコンドリア機能障害、胆汁酸ホメオスタシスの破壊、および酸化ストレスの定量的評価を組み込んだ定量的システム毒性学アプローチ (**DILIsym**) を使用して評価しました。肝細胞内。**DILIsym**は、臨床試験で使用された投与計画で、**telcagepant**および**MK-3207**の肝臓毒性をモデル化することに成功しました。対照的に、**DILIsym**は、**1000 mg**までの1日量（承認された臨床用量の**100 mg**の**10倍**）でも、ウブロゲパントによる治療中に肝毒性がないと予測しました。これらの予測は、テルカゲパントおよび**MK-3207**で観察された

よりも、ウブログEPANTが肝毒性を引き起こす可能性が低いことを示す臨床試験の経験と一致しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

特徴

急性骨髄性白血病の治療のための治験中のキメラ抗原受容体T細胞療法であるAMG553の非臨床的安全性評価 

Christine Karbowski、Rebecca Goldstein、Brendon Frank、Kei Kim、Chi-Ming Li ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、94～107ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa098>

概要 ▲

造血に関与するチロシンタンパク質キナーゼであるネコマクトノウ肉腫様チロシンキナーゼ3 (FLT3) は、急性骨髄性白血病 (AML) の成人患者から分離された白血病の約80%の細胞表面で検出可能です。AMG 553は、AML治療のための治験中のキメラ抗原受容体 (CAR) T細胞免疫療法です。FLT3発現解析と *invitro* および *invivo* 研究を活用して、AMG553の非臨床的安全性を評価しました。自己抗FLT3CART細胞を投与した *Cynomolgus* サルは、CAR T細胞を介した毒性、増殖、または持続性の証拠を示さなかった。健康な動物における制限された細胞表面FLT3タンパク質発現。このようにハイライトの限定された値は、*in vivo* で発現が制限された標的に対して向けられた場合のCART細胞モダリティの安全性評価のための研究。これらの研究を補完し、*in vivo* でFLT3タンパク質の表面発現を伴う細胞に対するT細胞媒介細胞毒性を誘発する潜在的な毒性を直接評価するために、FLT3を標的とする2つの二重特異性T細胞エンゲージメント分子を用いたカニクイザル毒物学研究のデータを活用しました。調査結果は、細胞表面FLT3を発現する骨髓細胞の標的殺害と一致していました。潜在的なAMG553誘発細胞毒性は、広範囲の正常なヒト初代細胞および細胞株に対して評価されました。細胞毒性は、FLT3陽性AML細胞株および初代骨髓CD34⁺のパーセンテージに対して観察されました。細胞。結論として、非臨床安全性データは、AMG 553がAML細胞上のFLT3タンパク質を標的とすることができるのに対し、正常な造血幹細胞および前駆細胞のパーセンテージにのみ影響を及ぼし、臨床開発をサポートすることを示唆しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

新たなテクノロジー、方法、モデル

軟鋼またはステンレス鋼の溶接ヒュームへの肺暴露後の循環因子の生物活性

Vamsi Kodali、ムハンマドShoeb、テレンスG Meighan、トレイシー・アイ、シェリーAフレンド...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、108~120ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa084>

概要 ▲

研究は、循環因子の変化が肺誘発性心血管機能障害のドライバーであることを示唆しています。評価するために、循環因子が溶接ヒュームへの肺暴露後の電極機能に影響を与える場合、心血管機能障害を誘発することが知られている曝露、2mg/ラットの2つの組成的に異なる金属リッチへの気管内注入曝露の24時間後にSpragueDawleyラットから収集した血清ヒューム粒子の溶接（ステンレス鋼電極を使用した手動金属アーク溶接[MMA-SS]または軟鋼電極を使用したガス金属アーク溶接[GMA-MS]）または生理食塩水を使用して、初代心臓微小血管の*invitro*培養の分子のおよび機能的効果をテストしました内皮細胞（PCMEs）またはエキソビガ器官培養。溶接ヒュームは、測定された血清抗酸化物質およびサイトカインレベルのわずかな変化のみで、重大な肺損傷および炎症を誘発しました。PCME細胞は、曝露されたラットから収集された血清で4時間チャレンジされ、内皮機能に関連する84の遺伝子が分析されました。相対的なmRNAパターンの変化は、GMA-MSやPBSではなくMMA-SSに曝露されたラットの血清が、細胞移動、血管新生、炎症、血管機能など、内皮細胞に関連するいくつかの機能的側面に影響を与える可能性があることを示しました。予測は、機能を使用して確認した*in vitro*でのアッセイ（スクラッチアッセイ）、ならびにエキソビガ多細胞環境（大動脈輪血管新生アッセイ）、内皮細胞が変化した循環因子の生物活性を決定するための曝露された労働者の効果的なスクリーニングツールとして使用できるという概念を検証します。全体として、結果は、肺のMMA-SSヒューム曝露が、循環因子の変化を介して全身的に内皮機能の変化を引き起こす可能性があることを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

医薬品パイプラインの初期段階での薬物誘発性肝障害リスクを低減するための高度な*invitro*肝臓モデルにおける生物

活性化のトランスクリプトームシグネチャーの開発と応用



温家宝カン、アレクセイ・A Podtelezhnikov、キースQタニス、ステイ
ーブンPacchione、明蘇...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、121～139ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa094>

概要 ▲

候補薬の薬剤誘発性肝障害（DILI）の可能性の早期リスク評価は、医薬品開発の主要な課題であり続けています。我々は以前に、短期毒性研究で一連のラット肝臓転写バイオマーカーを開発し、ヒトDILIのリスクが高い化学反応性代謝物の高負荷を生成する薬剤候補の可能性を通知しました。ここでは、それらにNRF1- / NRF2媒介肝臓組織のバイオマーカーの翻訳を記述し、*in vitro*でオスのウィスターハンラットからの初代肝細胞を用いた高度なマイクロパターン共培養システム（HEPATOPAC）を使用したアッセイ。反応性代謝物形成の可能性が低い新しい化学物質を特定するために設計された9日間のリソース節約と高スループットのアプローチは、93のDILI陽性および陰性薬物を使用した内部意思決定に適格でした。このアッセイは、陽性の試験結果が*in vitro*での閾値を超える試験薬の生物活性化シグネチャスコアとして定義される場合、肝毒性物質の検出において81%の感度と90%の特異性を提供します。推奨される最高の臨床用量投与後のヒト肝臓入口での推定最大薬物濃度の3倍以内に収まる試験濃度。異なる化学系列からの化合物と密接な構造類似体のペアの例を使用して、このアッセイがDILIリスクの低い薬物を区別できることを示します。この*invitro*トランスクリプトームアプローチの有用性は、単一ドナーからのヒトHEPATOPACを使用して調べられ、前述の基準が同じ93薬剤テストセットに適用された場合、68%の感度と86%の特異性が得られました。ラットモデルの日常的な使用は、ケースバイケースで保証されているように、人間モデルの展開とともに採用されています。この*invitro*トランスクリプトームシグネチャーベースの戦略は、構造活性相関仮説と候補選択を導くことにより、化学反応性代謝物からDILIの可能性を危険にさらすために創薬の早い段階で使用できます。

記事を見る 補足データ

上皮バリアを超えた曝露効果：器官型ヒト気道モデルにおける肺線維芽細胞のディーゼル排気粒子による酸化ストレ

スの経上皮誘導

サマンサCファーバー、ニコールAマクナブ、パブロアリエル、エミリーRアウNST、ショーンDマツカロー

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、140～155ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa085>

概要 ▲

インビトロ気管支上皮単作モデルは、吸入された毒物曝露の悪影響を定義する上で極めて重要でした。ただし、これらは1つの細胞内コンパートメントを代表するものにすぎず、他の細胞タイプへの曝露の影響を正確に反映していない可能性があります。肺線維芽細胞は、気管支上皮バリアのすぐ下に存在し、肺の構造と機能、および疾患の発症と進行において中心的な役割を果たします。*invitro*での仮説を検証しましたモデル酸化剤ディーゼル排気粒子へのヒト気管支上皮細胞バリアの曝露は、ヒト気管支上皮細胞と肺線維芽細胞の共培養モデルを使用して、下にある肺線維芽細胞に経上皮酸化ストレスを引き起こした。活性酸素種の過酸化水素の細胞内蓄積、細胞の抗酸化剤グルタチオンの酸化、NRF2の活性化、および酸化ストレス応答遺伝子の誘導によって示されるように、ディーゼル排気粒子が下層の肺線維芽細胞に経上皮酸化ストレスを引き起こすことを観察した。さらに、肺線維芽細胞の標的抗酸化処理は、ディーゼル排気微粒子曝露中の隣接するヒト気管支上皮細胞における酸化ストレス応答遺伝子発現を部分的に軽減しました。これは、気道における曝露誘発性の酸化ストレスが気管支上皮バリアを超えて広がり、肺線維芽細胞が、上皮バリアによって吸入物質から分離されているにもかかわらず、吸入化学物質曝露の悪影響の標的およびメディエーターの両方であることを示しています。これらの調査結果は、共培養モデルの価値を示しており、吸入毒性学の研究と試験において経上皮曝露の影響を考慮する必要があることを示唆しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

環境毒性学

ToxPoint：疑わしい毒性と化学規制の強制との間のギャップを埋める：科学の透明性には、化学疫学のための専門の省庁間ピアレビューパネルが必要です FREE

[ジョンDドハティ](#)

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、156～157ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa096>

エクス ▲

環境中に存在するすべてのタイプの化学物質に関する化学疫学レポートは、公開されている文献で頻繁に公開されています。このような報告は、非ホジキンリンパ腫に関連するグリホサート (Acquavella *et al.*、2016; Pahwa *et al.*、2019)、パーキンソン病に関連するパラコート (Li *et al.*、2005) などの継続的な論争を引き起こします。化学疫学研究に関するこの論争のいくつかは、データの可用性の透明性の欠如に起因する可能性があります。たとえば、クロルピリホス疫学研究で神経発達への影響を独立して評価するためのデータを取得しようとした最近の試みでは、透明性の欠如が明らかでした (Rauh *et al.*...)。

記事を見る

Drp-1依存性ミトコンドリア断片化は *Caenorhabditis elegans* の塩化コバルト誘発毒性に寄与する

Fuli Zheng、Pan Chen、Huangyuan Li、Michael Aschner

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、158～167ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa105>

概要 ▲

過剰なコバルトは、感音難聴、視覚障害、認知障害、末梢神経障害を特徴とする金属症を引き起こす可能性があります。本研究では、実験モデルとして *Caenorhabditis elegans* を使用して、コバルト誘発性神経毒性の分子メカニズムに取り組むことを試みました。塩化コバルトに2時間暴露すると、線虫の生存率と寿命が大幅に低下しました。塩化コバルトへの曝露は、酸化ストレスの増加とグルタチオンS-トランスフェラーゼ4のアップレギュレーションを引き起こしました。一貫して、核因子赤芽球2関連因子2の哺乳類ホモログであるその上流レギュレーター *skn-1* が活性化されました。定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応によって調べられたmRNAの中で、アポトーシス活性化因子 *egl-1*、アポトーシス促進遺伝子 *ced-9*、オートファジー (*bec-1* および *lgg-1*)、およびミトコンドリア分裂レギュレーター *drp-1* は、共焦点顕微鏡で測定したところ、ミトコンドリアの断片化に伴い、コバルト曝露時に有意にアップレギュレートされました。さらに、*drp-1* 阻害は、塩化コバルトによって誘発され

る活性酸素種の生成、成長の欠陥を抑制し、ミトコンドリアの断片化を減少させました。私たちの新しい発見は、コバルトの急性毒性がミトコンドリアの断片化と*drp-1*のアップレギュレーションによって媒介されることを示唆しています。

記事を見る 補足データ

特徴

腸内細菌叢は、PCBによって誘発されるマウスの代謝フィンガープリントと肝トランスクリプトームの変化に重大な影響を及ぼします 📄

Joe Jongpyo Lim、Xueshu Li、Hans-Joachim Lehmler、Dongfang Wang、Haiwei Gu ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、168～187ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa090](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa090)

概要 ▲

ポリ塩化ビフェニル (PCB) は至る所で検出されており、代謝性疾患に関連しています。腸内細菌叢は、疾患感受性の重要な調節因子として認識されています。ただし、PCBと腸内細菌叢がどのように相互作用して肝臓の生体異物および中間代謝を調節するかはほとんどわかっていません。腸内細菌叢が代謝フィンガープリントと肝トランスクリプトームのPCBを介した変化を調節すると仮定しました。90日齢の従来型無菌マウスの雌を、フォックスリバー混合物（合成PCB混合物、6または30 mg / kg）またはコーン油（ビヒクルコントロール、10 ml / kg）に1日1回3回連続で経口暴露した日々。RNA-seqは肝臓で実施され、内因性代謝物はLC-MSによって肝臓と血清で測定されました。アリアル炭化水素受容体、プレグナンX受容体の典型的な標的遺伝子、構成的アンドロスタン受容体は、従来の条件でPCBによってより容易にアップレギュレートされ、PCBが肝トランスクリプトームに対して、腸内細菌叢を介して部分的に作用することを示しています。腸内細菌叢に依存する方法で、生体異物およびステロイド代謝経路がアップレギュレートされたのに対し、誤って折りたたまれたタンパク質関連経路への応答はPCBによってダウンレギュレートされました。高PCB用量では、NADPとアルギニンは薬物代謝酵素と相互作用するように見えます（すなわち、Cyp1-3ファミリー）は、ルミニクロストリジウムおよびローズブリアと高い相関があり、PCB曝露による腸と肝臓の相互作用の新しい説明を提供します。統合ネットワークベースのセルラーシグネチャーL1000データベースのライブラリを利用

して、抗炎症および小胞体ストレス経路を標的とする治療法は、PCB毒性を軽減できる治療法であると予測されています。私たちの調査結果は、腸内細菌叢の生息がPCBを介した肝反応を促進することを示しています。私たちの研究は、PCB曝露との生理学的反応の違いに関する知識と、腸内細菌叢に依存する治療法のさらなる調査のための考慮事項を追加します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

UVRフィルターオクチノキサートは、CYP1A1およびCYP1B1の阻害を介してケラチノサイトのアリール炭化水素受容体シグナル伝達を調節します 

[Sarah J Phelan-Dickinson](#)、[Brian C Palmer](#)、[Yue Chen](#)、[Lisa A DeLouise](#)

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、188～201ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa091](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa091)

概要 ▲

紫外線（UVR）は、人間の健康に有益な影響と有害な影響の両方をもたらす環境の一貫した部分です。市販の日焼け止めの形のUVRフィルターは、UVR曝露による健康への悪影響を減らすために広く使用されています。それらの利点にもかかわらず、文献は、いくつかのフィルターが皮膚に浸透し、標的外の生物学的効果を有する可能性があることを示唆している。多くの有機フィルターは疎水性で芳香環を含んでいるため、芳香族炭化水素受容体（AhR）シグナル伝達の潜在的なモジュレーターになっていることに気づきました。一部のフィルターは、AhRのアゴニストまたはアンタゴニストとして機能できる可能性があるかと仮定しました。ルシフェラーゼレポーター細胞株を使用して、UVRフィルターオクチノキサートが既知のAhRリガンドである6-ホルミルインドロ[3,2-*b*]の能力を増強することを観察しました。]カルバゾール（FICZ）、AhRを活性化する。ケラチノサイトをオクチノキサートとFICZで同時処理すると、AhR依存的にシトクロムP4501A1（CYP1A1）とP4501B1（CYP1B1）のmRNA転写物のレベルが上昇します。機構研究により、オクチノキサートはCYP1A1およびCYP1B1の阻害剤であり、IC50値はそれぞれ約1 μMおよび586nMであることが明らかになりました。インビボオクチノキサートとFICZの局所塗布も、マウスの皮膚のCYP1A1とCYP1B1のmRNAレベルを上昇させました。私たちの結果は、オクチノキサートがCYP1A1およびCYP1B1酵素機能を阻害することにより、AhRシグナル伝達を間接的に調節できることを示しています。これは、さまざまな化合物の代謝お

よび皮膚の完全性に重要な下流の結果をもたらす可能性があります。オクチノキサートやその他のUVRフィルターは世界中で日常的に皮膚に使用されているため、オプターゲット効果の研究を継続することが重要です。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

遺伝的および後成的毒性学

ToxTrackerレポーターアッセイを使用した遺伝毒性化合物のアンユゲン対クラストゲン評価および酸化ストレス関連の作用機序評価 

[インガーBrandsma](#)、[Nynke Moelijker](#)、[レムコDERR](#)、[Giel Hendriks](#)

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、202～213ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa103>

概要 ▲

遺伝毒性化合物の作用機序 (MOA) を理解し、直接的なDNA相互作用と間接的な遺伝毒性を区別することは、それらの信頼できる安全性評価にとって非常に重要です。ToxTrackerは、遺伝毒性と癌に関連するさまざまな細胞応答の活性化を検出する幹細胞ベースのレポーターアッセイです。ToxTrackerは、1回のテストでDNA損傷、酸化ストレス、およびタンパク質損傷の誘導を検出できる6つの異なるGFPレポーター細胞株で構成されています。これにより、アッセイは化合物のMOAへの洞察を提供することができます。遺伝毒性は、2つの独立したGFPレポーターの活性化によってToxTrackerで検出されます。Bcl2-GFPレポーターの活性化は、DNA付加物の誘導とそれに続くDNA複製の阻害に関連しており、Rtln-GFPレポーターはDNA二本鎖切断の形成に続いて活性化されます。ここでは、これら2つの遺伝毒性レポーターの異なる活性化を使用して、遺伝毒性化合物のDNA反応性と染色体異常誘発性または非DNA反応性の異数性MOAをさらに区別できることを示します。異数性および染色体異常誘発性化合物のさらなる分類のために、ToxTrackerアッセイは、細胞周期分析および異数性評価で拡張されました。拡張は、十分に確立されたMOAを持つ16の (遺伝毒性) 化合物の選択を使用して検証されました。さらに、活性酸素種の生成に関連する間接的な遺伝毒性は、DNA損傷と酸化ストレス

ToxTrackerレポーターをさまざまな活性酸素種スカベンジャーと組み合わせて使用して調査されました。これらの新しい拡張機能により、ToxTrackerは化合物を遺伝毒性または非遺伝毒性

として正確に分類し、DNA反応性化合物、異数性物質、および酸化ストレスによって引き起こされる間接的な遺伝毒性を区別することができました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

分子、生化学的、およびシステム毒性学

新規のSox9 / lncRNAH19軸は肝細胞死と肝線維症に寄与する

Chenqi Wang, Jia Deng, Hao Deng, Zhiqian Kang, Zhen Huang ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、214～225ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa097](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa097)

概要 ▲

Sox9は、肝線維症の際の細胞外マトリックス産生に関与する転写因子として以前に特徴づけられています。ただし、肝線維症の進行における肝細胞Sox9の規制緩和と機能的役割はとらえどころのないままです。ここでは、のCCl₄から単離された肝細胞でのSox9の有意な増加が見出し、誘発性線維症肝臓とのSox9のアンチセンスオリゴヌクレオチドの枯渇は、のCCl₄減衰するのに十分であったことを示した、誘発肝線維症。特に、肝細胞でのSox9の増加は、長い両方でRNA H19非コードのアップレギュレーションと関連して、インビトロおよびインビボでのシステム。機構研究により、Sox9はH19の保存されたプロモーター領域に結合することによりH19を誘導することが明らかになりました。インビトロでH19の沈黙が大幅に軽減さH₂O₂に対し、肝細胞の損傷は、Sox9を/H19軸の増加を引き起こし、H19がSox9シグナル伝達の下流エフェクターとして機能し、肝細胞アポトーシスに参与していることを示唆する、誘導された肝細胞アポトーシス。動物実験では、H19の阻害は肝星細胞の活性化を軽減し、肝線維症の程度を減少させたが、H19の異所性発現は肝線維症に対するSox9枯渇の阻害効果を無効にし、肝細胞Sox9の線維化促進効果がH19に依存することを示唆している。最後に、肝線維症に対するSox9 / H19軸の臨床的関連性を調査し、肝硬変患者におけるSox9 / H19軸の増加を特定しました。結論として、我々の発見は、Sox9 / H19軸を肝細胞アポトーシスの固有のメカニズムに関連付け、肝線維症の進行に関連する肝細胞損傷のこれまで知られていなかったパラダイムを表す可能性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

腸上皮細胞におけるサイクリン依存性キナーゼの標的ノックダウンの表現型の特徴

Shuyan Lu、Tae Sung、Marina Amaro、Brad Hirakawa、Bart Jessen ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、ページ226～234、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa092](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa092)

概要 ▲

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) は、細胞周期を調節するセリン/スレオニンキナーゼであり、癌の薬にできる標的として積極的に追求されてきました。CDKファミリーには20人以上のメンバーがいます。それらの構造的類似性を考えると、小分子による選択的阻害はとらえどころのないものでした。さらに、CDK阻害剤による高度に増殖性の正常細胞への二次的損傷は安全上の懸念のままです。腸上皮細胞は非常に増殖性であり、腸細胞増殖に対する個々のCDK阻害の影響は十分に研究されていません。ラット腸上皮 (IEC6) 細胞を*invitro*として使用するモデルでは、選択的CDK4 / 6阻害剤パルボシクリブが乳がん細胞株MCF7と比較してIEC6で強力な抗増殖活性を欠いていることを発見しました。これは、細胞周期の進行をCDK4 / 6に腸細胞が依存していないことを示しています。腸細胞におけるCDKの役割をさらに説明するために、表現型を評価するための標的遺伝子ノックダウンにCDK阻害剤の一般的な標的 (CDK1、2、4、6、および9) を選択しました。驚いたことに、CDK1とCDK9のノックダウンだけが、それぞれ深刻な細胞死を示したか、中程度の増殖効果を示しました。CDK2、4、または6のノックダウンは、シングル、ダブル、トリプルのいずれの組み合わせでも、実質的な影響はありませんでした。さまざまな細胞播種密度の下でCDK1ノックダウンを評価する研究は、増殖状態とは無関係に生存率に直接影響を与えることを示し、腸上皮生物学におけるCDK1の潜在的な非標準的な役割を示唆しています。この研究は、CDK2、4、または6ではなくCDK1およびCDK9が腸の細胞周期の進行に不可欠であり、間期CDK阻害の安全性の信頼性を提供するという概念を支持しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

ポリエチレンオキシドの分子サイズは、急性静脈内曝露のモルモットモデルにおける非定型血栓性微小血管症の重症度を決定します

Jin Hyen Baek、Hye Kyung H Shin、Soo Min Koo、Yamei Gao、Haiou Qu ..

..

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、235～247ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa099](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa099)

概要 ▲

2017年、Opana ERは、そのリスクが治療効果を上回ったという懸念に基づいて、米国市場から自主的に削除されました。この結論を裏付けるデータは、HIV、C型肝炎、および独特の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症候群の発生に関連する静脈内乱用の増加を示した市販後の評価に基づいていました。2017年、原因は、医薬品の賦形剤成分である高分子量ポリエチレンオキシド（PEO）の静脈内曝露に機械的に関連していました。ただし、異なるPEO準備が*invivo*でこの応答をどのように変更するかは不明でした。溶血性尿毒症症候群（TMA-HUS）を伴うPEOによる非定型血栓性微小血管症の可能性を知って、この研究は、急性反復PEO（1、4、および7 MDa）投与のモルモットモデルにおけるTMA-HUSに対するPEO分子量の影響を理解することに焦点を当てた主な目的で特別に設計されました。この分析の結果は、1MDaではなくPEO4および7MDaの反復投与が、TMA-HUS様症候群の観察と一致して、組織球、軽度の貧血、血小板減少症、血色素尿症、および腎障害を伴う顕著な血管内容血を誘発したことを示唆しています。それにもかかわらず、組織の微小血栓、補体、またはフォンウィルブランド因子の関与の変化の観察は観察されなかった。これは決定的なTMAと一致するだろう。さらに、7つのMDaPEO投与のみが顕著な腎低酸素症と関連していた。まとめると、この研究では、PEO製剤による腎障害のリスクを定義しています>

記事を見る

ナノ毒性学

化粧品エアロゾルに曝露された小気道上皮細胞における酸化的DNA損傷と上皮間葉転換の誘発

Kaitlin M Pearce、Imoh Okon、Christa Watson-Wright

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、248～262ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa089](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa089)

概要 ▲

人工金属ナノ粒子 (ENP) は、ナノ対応製品 (NEP) として知られるエアロゾル化された消費者製品に頻繁に組み込まれます。NEPが高濃度の化学的に修飾されたENPを生成するにつれて、消費者の肺への曝露に対する懸念が高まります。以前の研究は元の/未修正のENPに焦点を合わせているため、NEPエアロゾル呼吸器への影響を取り巻く重要な知識のギャップが依然として存在します。私たちの研究では、ナノ対応化粧品から放出される金属含有エアロゾルと、それらの酸化ストレスおよびDNA損傷の誘発を評価しました。これは、初代ヒト小気道上皮細胞内の上皮間葉転換 (EMT) に寄与する可能性があります。自動化されたNEP生成システムを利用して、2つのエアロゾル化粧品ラインからエアロゾルを監視および重量分析で収集しました。*invitro*濃度。エアロゾルおよび同等手付かずのENPSの毒性プロファイル (の TiO_2 および Fe_2O_3) は、蛍光ベースのアッセイによって活性酸素種と酸化ストレスを評価するために使用されました。一本鎖DNA (ssDNA) の損傷と8-オキシグアニンは、24時間の曝露後にCometChipアッセイを使用して検出されました。EMTマーカーの調節を評価するために、21日間の曝露後にウェスタンブロットを実施しました。結果は、エアロゾルが主に気管気管支肺領域に主に沈着する超微粒子を持っていることを示した。エアロゾルへの曝露後、元のENPと比較して、酸化ストレス、ssDNA損傷、および8-オキシグアニンの有意な増加が検出されました。ウェスタンブロットは、2つのエアロゾルについてE-カドヘリンの統計的に有意な減少とビメンチン、ファシン、およびCD44の増加を明らかにし、EMTを示しています。この研究は、特定の長期のNEP吸入曝露が酸化的DNA損傷を引き起こすことを示唆している。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

神経毒物学

成体海馬神経新生の誘導性および条件付き刺激は、マウスにおける成体海馬神経新生および海馬依存性記憶のカドミウム誘発性障害を救済する 

Hao Wang、Megumi T Matsushita、Liang Zhang、Glen M Abel、Brett C Mommer ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、263~280ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa104](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa104)

[概要](#) ▲

カドミウム (Cd) は、重金属であり、環境汚染物質です。ただし、その神経毒性と根本的なメカニズムの全範囲は完全に理解されていません。私たちの以前の研究は、Cd曝露がマウスの成体海馬神経新生と海馬依存性記憶を損なうことを示しました。この研究は、Cd曝露のこれらの悪影響が、成人の神経新生を遺伝的および条件的に強化することによって軽減できるかどうかを判断することを目的としています。この問題に対処するために、以前に開発および特性評価したトランスジェニック構成的活性MEK5 (caMEK5) マウス系統を利用しました。このマウス系統は、タモキシフェンを投与して成体の神経幹/前駆細胞でcaMEK5の発現を誘導することにより、成体の神経新生を遺伝的および条件的に活性化することを可能にします。これは、内因性の細胞外シグナル調節キナーゼ5マイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路の活性化を通じて成人の神経新生を刺激します。caMEK5マウスは、飲料水を介して0.6 mg / l Cdに38週間暴露されました。記憶障害が確認されたら、タモキシフェンを投与して、caMEK5の発現を誘導し、成人の神経新生を活性化しました。海馬に依存する記憶を監視するために、さまざまな時点で行動テストが実施されました。行動試験が完了すると、成体の海馬神経新生の細胞研究のために脳組織が収集されました。ここでは、Cdがマウスの海馬依存性の空間記憶と文脈的恐怖記憶を障害したことを報告します。これらの赤字は、caMEK5発現のタモキシフェン誘導によって救済されました。さらに、成体の海馬神経新生のCd阻害も逆転した。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

規制科学、リスク評価、および意思決定

化学的に反応性の代謝物形成と薬物誘発性肝障害の可能性を知らせる、薬物開発の初期のラット肝臓薬物生物活性化転写応答アッセイの適用 

ジェームズ・J・モンロー、キースQタニス、アレクセイ・A Podtelezhnikov、Truyenグエン、サム・V Machotka ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、281~299ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa088](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa088)

概要 ▲

薬剤による肝障害は、薬剤候補が開発から減少し、商品化が拒否され、市場が撤退し、医薬品の処方が制限される主な理由です。化学反応性代謝物 (CRM) に対する薬物の代謝生物活性化

は、従来の動物毒性研究では検出されないことが多い、ヒトの肝臓関連の副作用に寄与します。医薬品の発見における課題は、安全な薬剤の開発を誤って制限することなく、予測される治療用量で、CRMを形成する可能性が低く、薬剤による肝障害の可能性が低い薬剤候補を確実に選択することでした。私たちは **invivo** で開発しました薬物の生物活性化に対する細胞応答を反映するラット肝臓転写シグネチャーバイオマーカー。統合された核因子赤芽球2関連因子2 (NRF2) /ケルチ様ECH関連タンパク質1 (KEAP1) 求電子ストレス、および核因子赤芽球2関連因子1 (NRF1) プロテアソーム小胞体 (ER) の転写活性化の測定ストレス応答は、生物活性化を介した肝毒性の可能性のある薬物の推定臨床用量を識別するために説明されています。このアプローチは、当社の十分にベンチマークされたCRM形成テストエージェントを使用して確立されました。これはその後、メカニズムにとらわれずに、ヒトの肝毒性の臨床経験に固定された市販薬と内部化合物の厳選されたリストを使用してテストされました。短期ラット試験における116の化合物の結果に基づいて、推奨される最大の1日の臨床用量を考慮して、このCRMメカニズムベースのアプローチは、肝毒性薬から安全を区別するために32%の感度と92%の特異性をもたらしました。このアプローチは、早期の候補者選択を導くための新しい情報を追加し、構造活性相関 (SAR) に情報を提供することで、リードの最適化と機械的な問題解決を可能にします。モデルの追加の改良が進行中です。アプローチの長所と制限を説明する事例が提供されています。このアプローチは、早期の候補者選択を導くための新しい情報を追加し、構造活性相関 (SAR) に情報を提供することで、リードの最適化と機械的な問題解決を可能にします。モデルの追加の改良が進行中です。アプローチの長所と制限を説明する事例が提供されています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

コリジェンダ

正誤表：「新規の修飾されたヒトブチリルコリンエステラーゼは、化学兵器神経ガス、サリンを触媒的に分解する」

FREE

Kevin G McGarry、Remy F Lalisie、Robert A Moyer、Kristyn M Johnson、Alexi M Tallan ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、300ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa057>

エクス ▲

Toxicological Sciences、kfz251、174 (1)、2020、133–146

元の出版物では、共著者のジョセフE.タリスの名のつづりが「ジョエセフ」と間違っていました。これはオンラインバージョンで修正されました。さらに、Dr. TarisのORCID iD (<https://orcid.org/0000-0001-9704-9385>) がオンラインバージョンに追加されました。

記事を見る

正誤表：「多能性ヒト (H9) 幹細胞株に基づく発生毒性のバイオマーカーアッセイによるToxCastライブラリーのプロファイリング」 

トッド・J Zurlinden、Katerine S Saili、ナサニエル・ラッシュ、Parth Kothiya、リチャード・Sジャドソン ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、301ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa064>

エクス ▲

出版後、著者は表2に3つの小さな誤りを発見しました。データは出版された補足表S1で正しく、受け入れられた原稿の厳密な誤植です。表2に対する以下の修正は、分析を変更しないことに注意してください。

ロバスタチンTIは6.67でなければなりません

バルプロ酸CAS # は99-66-1である必要があります

1,2プロピレングリコールのCV値とTI値が逆になりました

記事を見る

エラッタ

正誤表：「PBPKモデリングと計算システム生物学を使用した混合物の機械的毒性の調査」 

Patricia Ruiz、Claude Emond、Eva D McLanahan、Shivanjali Joshi-Barr、Moiz Mumtaz

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、302ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa038>

エクス ▲

Toxicological Sciences、174 (1)、2020、38–50; 土井：
10.1093/toxsci/kfz243。

共著者のEvaD. McLanahanの名は、元の出版物では「Evad」とスペルミスがありました。これは最終バージョンで修正されています。出版社はこのエラーを後悔しています。

記事を見る

正誤表：「低用量のビスフェノールA。卵巣癌遺伝子発現プロファイルを調節し、標準的なWnt経路を介して上皮から間葉への移行を促進する」 FREE

Hui Lin、Hongyi Li、Guang Lu、Zhifeng Chen、Wenjie Sun ...

Toxicological Sciences、第177巻、第1号、2020年9月、303ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa083>

エクス ▲

Toxicological Sciences、164 (2)、2018、527–538

元の出版物では、最初の著者の名前が誤って「Lin Hui」と表示され、オンラインバージョンでは「HuiLin」に修正されました。出版社はこのエラーを後悔しています。

記事を見る



目次

すべての問題

毒物学について

編集委員会

ポリシー

著者ガイドライン

ツイッター

購入

あなたの図書館に推薦する

広告および企業サービス

[フェイスブック](#)[ジャーナルキャリアネットワーク](#)

Toxicological Sciences

[オンラインISSN1096-0929](#)[ISSN1096-6080を印刷](#)[Copyright©2020Society of Toxicology](#)[私たちに关しては](#)[お問い合わせ](#)[キャリア](#)[助けて](#)[アクセスと購入](#)[権利と許可](#)[オープンアクセス](#)[接続する](#)[メーリングリストに参加する](#)[OUPblog](#)[ツイッター](#)[フェイスブック](#)[YouTube](#)[タンブラー](#)[リソース](#)[著者](#)[図書館員](#)[社会](#)[スポンサーと広告主](#)[プレス&メディア](#)[エージェント](#)[見る](#)[OUPアカデミックを購入する](#)[オックスフォード辞書](#)[エピグウム](#)[OUPワールドワイド](#)[オックスフォード大学](#)

オックスフォード大学出版局は、オックスフォード大学の学部です。それは、世界中に出版することにより、研究、奨学金、教育における卓越性という大学の目的を促進します。

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

[Copyright©2020Oxford University Press](#) [クッキーポリシー](#)[個人情報保護方針](#)[法的通知](#)[サイトマップ](#)[アクセシビリティ](#)[Adobe Readerを入手する](#)