

Browse issues

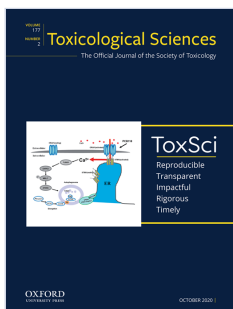
年

2020

問題

177巻、2号、2020年10月、305～524ページ

[ボリュームで閲覧](#)



177巻2号

2020年10月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#)

177巻、2号、2020年10月

現代のレビュー

微小管の細胞骨格と精子形成—毒物モデルの研究からの教訓 

[Lingling Wang](#)、[Ming Yan](#)、[Siwen Wu](#)、[Baiping Mao](#)、[Chris KC Wong](#) ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、305～315ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa109](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa109)

[概要](#) ▲

研究によると、哺乳類の精巣、特にセルトリ細胞は、カドミウム、ペルフルオロオクタンスルホン酸塩、フタル酸エステル、2,5-ヘキサジオン、ビスフェノールAなどの環境毒物に非常に敏感です。ただし、生殖毒物学者や生殖毒物学者によって実施された重要な研究過去の生物学者は、それ自体が毒物学の報告として扱われてきました。それでも、これらの研究の多くは、精巣の生物学と精子形成に関連する、毒物誘発性の精巣損傷と生殖機能障害に関する重要な機制的洞察を提供しました。さらに、最近の研究では、毒物モデルから得られた知見が、精巣機

能、特に精子形成の生物学を解明するのに非常に役立つツールであることが示されています。精子形成と精子形成をサポートするための精子輸送に関連する特定の細胞イベントを含む。このレビューでは、主に細胞機能における微小管の分子構造と役割に焦点を当て、いくつかの最近のデータを批判的に評価し、毒物学に関する情報をはるかに超えて、精子形成をサポートする微小管細胞骨格の生物学を解明するための毒物モデルの重要性を示しています。これらの調査結果は、今後数年間で注意深く評価されるべきいくつかの潜在的な研究分野を切り開いてきました。毒物学に関する情報をはるかに超えています。これらの調査結果は、今後数年間で注意深く評価されるべきいくつかの潜在的な研究分野を切り開いてきました。毒物学に関する情報をはるかに超えています。これらの調査結果は、今後数年間で注意深く評価されるべきいくつかの潜在的な研究分野を切り開いてきました。

記事を見る

ブラジルの農業毒性の評価：21世紀の進歩と機会

Artur Christian Garcia da Silva、Isabelly Paula Sousa、Thaís Rosa Marques dos Santos、Marize Campos Valadares

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、316～324ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa120>

概要 ▲

21世紀の農業は、人と環境のために安全に倫理的/持続可能で効率的な方法を使用して、増加する人口のために食料を生産するという複数の課題に直面しています。今日のブラジルは、人間の消費と動物の飼料の両方において、植物由来の食品の生産において世界をリードしています。農業と家畜の飼育は、経済のバランスを維持する上で重要な経済活動です。その結果、ブラジルでの農薬の登録と使用は加速して成長しています。この作品は、人間の健康に関連する毒物学的側面に焦点を当てて、農薬の登録に関する一般的な法律の観点からブラジルの現在の状況を示しています。ブラジルでの農薬登録の規制面、農薬毒性を評価するための必須試験、この研究では、化学品の分類および表示に関する世界調和システムの採用、および毒性評価に対する非動物法への最近の進歩について調査しました。この分野では、ブラジルは進歩しており、機会と課題があります。ブラジルが21世紀に入った現代の規制毒性学の文脈の中でその行動を確実に統合

できるようにするために、やるべきことや投資をすることはまだたくさんあります。

[記事を見る](#)

生体内変化、毒性動態、および薬物動態

ラットの吸入ホルムアルデヒドによって生成された鼻上皮のDNA-デオキシグアニン付加物の速度論的分析-内因性および外因性の両方のホルムアルデヒド源からの付加物生成への寄与の評価 

Jerry L Campbell Jr、P Robinan Gentry、Harvey J Clewell III、Melvin E Andersen

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ325～333、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa122](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa122)

概要 ▲

ホルムアルデヒドは組織の正常な構成要素ですが、6時間/日、5日/週で6 ppm以上の濃度で生涯吸入暴露すると、ラットの鼻腫瘍が非線形に増加し、発生率は15 ppmで50%近くに達しました。[$^{13}\text{CD}_2$]-ホルムアルデヒドで標識された重同位体を用いた研究により、質量標識された外因性および内因性の両方のDNA-ホルムアルデヒド反応生成物の定量が可能になります。¹⁴ 個のC-DNA-タンパク質架橋 (DPX) を記述するために最初に開発された既存の薬物動態モデルは、質量標識付加物の時間経過を記述するためのテンプレートを提供しました。公開されたデータセットは、DPXとNの両方が含ま $_{-2}\text{Ho}^{13}\text{CD}_2\text{-dG}$ 付加物は、0.7、2、6、9、10、または15 ppmのホルムアルデヒドへの6時間の単回暴露後、2 ppmへの6時間/日、7日/週の数日間の暴露後、28日間、および28日間の6時間/日、7日/週の0.3、0.03、または0.001ppmへの暴露後。既存の動態モデルは、1日後の鼻上皮の内因性付加物を過大予測しました[$^{13}\text{CD}_2$]-ホルムアルデヒド曝露、組織代謝率およびバックグラウンドホルムアルデヒドのパラメーターの調整が必要。組織のホルムアルデヒドパラメーターを調整した後、主要なパラメーターを変更し、3つの研究すべてに対して最適化することにより、モデルを両方の形態の付加物に適合させます。これらすべての研究に適合するには、2つの非線形経路が必要でした。1つは鼻上皮組織のクリアランスの高曝露飽和、もう1つは0.7ppm未満の吸入濃度で上皮組織への取り込みを制限する細胞外クリアランスです。内因性

および外因性のホルムアルデヒドアセタール付加物のこの洗練された薬物動態モデルは、ホルムアルデヒド発がん性の生物学に基づいた用量反応モデルの更新を支援することができます。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

肺の気道上皮損傷に対するナフタレンの肺CYP媒介生物活性化の寄与

Nataliia Kovalchuk、Qing-Yu Zhang、Laura Van Winkle、Xinxin Ding

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、334～346ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa114>

概要 ▲

以前の研究では、両方の肝臓および肺におけるシトクロムP450酵素（のCYP）は、ナフタレン（NA）、遍在大気汚染物質及び可能ヒト発癌物質をbioactivatingすることが可能であることを確立した*in vitro*でおよび*in vivo*で。この研究の目的は、NA誘発気道毒性に対する気道上皮細胞の肺CYPの特定の寄与を調べることでした。特に気道上皮細胞において、ドキシサイクリン誘発性のCre媒介性のCpr（すべてのミクロソームCYPの酸化還元パートナー）遺伝子の欠失を受ける肺Cprヌルマウスモデルを使用しました。2ヶ月齢の肺-Cpr - nullマウスでは、Cpr欠失は、伝導性気道の上皮細胞の75%～82%で発生しました。NA誘発急性肺毒性の程度（4時間、鼻のみ、10 ppmのNA吸入暴露の開始後24時間で収集された気管支肺胞洗浄液中の総タンパク質濃度および乳酸デヒドロゲナーゼ活性によって示される）は実質的にであった対照同腹仔と比較して、肺Cprヌルマウスでは低い（37%～39%）。さらに、細胞増殖の程度（5-ブロモ-2'-デオキシウリジンの取り込みによって示される）は、NA処理肺Cprの近位および遠位気道の両方で著しく低かった（それぞれ59%および65%）。-NA吸入後2日間の暴露時の、対照同腹仔と比較したヌルマウス。200 mg / kgの腹腔内注射によりNAに暴露されたマウスでも、暴露後の細胞増殖の程度に同様の遺伝子型関連の違いが観察された。これらの結果は、気道上皮細胞のミクロソームCYP酵素が、吸入または腹腔内経路のいずれかを介したNAへの曝露後に気道上皮に損傷を与えるのに大きな役割を果たしているという仮説を直接検証します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発がん

チトクロームP450 (CYP) 1A1-および1A2-ヌルマウスにおける多環芳香族炭化水素誘発性肺発癌：CYP1A1およびCYP1A2の役割

Grady Gastelum、Weiwu Jiang、Lihua Wang、Guodong Zhou、Roshan Borkar ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、347～361ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa107>

概要 ▲

2019年には、肺がんがヒトのがんによる死亡の主な原因であると推定されました。多環芳香族炭化水素 (PAH) は、肺がんのリスクを高めることが知られています。PAHは、CYP1A1および1A2モノオキシゲナーゼで構成されるシトクロームP450 (CYP) 1Aサブファミリーによって代謝されます。これらの酵素はPAHを生物活性化して反応性代謝物にし、変異原性DNA付加物を誘発します。過去の研究では、PAHの生物活性化におけるCYP1A1の役割が調査されています。ただし、各CYP1A酵素の個々の役割はまだ不明です。この調査では、*Cyp1a1*または*Cyp1a2*の遺伝子を欠くマウスが、PAH誘発性肺発がんに対する感受性の変化を示すという仮説を検証しました。野生型、*Cyp1a1* -null (*Cyp1a1*^{-/-})、および*Cyp1a2* -null (*Cyp1a2*^{-/-}) のオスとメスのマウスを、癌の発生と腫瘍形成の研究のために3-メチルコラントレンで治療しました。野生型マウスでは、CYP1A1および1A2の発現は3-メチルコラントレンによって誘導されました。PAHで処理された*Cyp1a1*^{-/-}および*Cyp1a2*^{-/-}マウスは、1つの*Cyp1a*遺伝子をノックアウトすると、他の遺伝子の発現が増加するという代償パターンを示しました。*CYP1A1*^{-/-}マウスは、DNA付加体および腫瘍形成に耐性であったのに対し、*CYP1A2*^{-/-}マウスは両方のレベルの増加を示した。UALCAN分析により、CYP1A2の発現レベルが高い肺腺癌患者は、発現が低い/中程度の患者よりも有意に良好に生存することが明らかになりました。結論として、*Cyp1a1*^{-/-}マウスは、PAH誘発性肺発がんの影響を受けにくく、*Cyp1a2*^{-/-}マウスの影響を受けやすかった。さらに、CYP1A2の高発現は、肺腺癌患者を保護することがわかった。これらの結果は、ヒトの肺がんを軽減するための新規CYP1A1阻害剤を開発する必要性を裏付けています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

特徴

ヒト化構成的アンドロスタン受容体およびプレグナンX受容体マウスを有するラットまたはヒト肝細胞のいずれかを含有キメラマウスにおけるフェノバルビタールの肝臓効果の比較

山田知也、大原綾子、小沢直哉、前田恵子、近藤美和 ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、362～376ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa125](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa125)

概要 ▲

キメラマウスヒト化肝臓モデルを使用して、ヒト肝細胞がげっ歯類の構成的アンドロスタン受容体 (CAR) 活性化因子のミトジェン効果に抵抗性であるという証拠を提供しました。このモデルの機能的信頼性を評価するために、本研究では、ラットがCAR活性化因子に応答するため、ラット肝細胞を移植したキメラマウスにおけるフェノバルビタール (PB) に対するミトジェン応答を調べました。1000 ppm PBで7日間処理すると、キメラマウスのラット肝細胞における複製DNA合成 (RDS) が大幅に増加し、移植された肝細胞モデルが細胞増殖分析に機能的に信頼できることを示しています。ヒト化CARおよびプレグナンX受容体 (PXR) マウス (hCAR / hPXRマウス) を1000 ppm PBで7日間処理すると、肝細胞RDSが有意に増加し、いくつかのミトジェン遺伝子が増加しました。グローバルな遺伝子発現分析は、これとPB誘導Wnt / β -カテニンシグナル伝達に焦点を当てた以前の研究からの肝臓サンプルで実行され、hCAR / hPXRマウスの変化した遺伝子がジエチルニトロサミン / PB開始からの肝腫瘍サンプルと最も密接にクラスター化することを示しました/野生型マウスよりも促進研究。ただし、hCAR / hPXRマウス、野生型マウス、および肝腫瘍サンプルと比較した場合、Wnt / β -カテニンシグナル伝達についてヒト肝細胞を有するキメラマウスで異なる遺伝子クラスターが観察されました。この研究の結果は、キメラマウスとhCAR / hPXRマウスのヒト肝細胞間で肝細胞RDSおよびグローバルな遺伝子発現に対するPBの効果に明らかな違いがあることを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

計算毒性学とデータベース

吸入および皮膚暴露経路を伴うナフタレンの生理学に基づく薬物動態モデル

ダスティンFカブラウン、ポールMシュロッサー、リーナAニランダー-フランス、デビッドキム、エリンEヨスト ..。

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、377～391ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa117>

概要 ▲

防虫剤や石油ベースの燃料に含まれる揮発性有機化合物であるナフタレンは、慢性的な吸入暴露中にマウスとラットに毒性を誘発することが示されています。動物からヒトへの毒性の出発点を推定するためのより単純なデフォルトの方法が存在するが、そのような推定を実行するために生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルを使用することが一般的に好ましい。PBPKモデルは増加の信頼、彼らは動物と人間の両方を使用して検証された場合、*in vivo* で薬物動態 (PK) データ。ナフタレンの公表された吸入PBPKモデルは、げっ歯類のPKデータを適切に予測することが以前に示されたため、ヒトのPKデータを使用してこのモデルを評価しようとしていました。入手可能な最も信頼できるヒトのデータは、管理された皮膚暴露研究から得られたものですが、吸入PBPKモデルには皮膚暴露経路が含まれていません。したがって、角質層と生存可能な表皮を表すコンパートメントと、皮膚を通過する吸収と輸送速度を決定するパラメーターを組み込むことにより、モデルを拡張しました。人間のデータは、皮膚曝露前に被験者に存在するナフタレンの測定可能な血中濃度を明らかにしたので、これらのベースライン血中濃度レベルを説明するために連続線量率パラメーターも導入しました。制御された皮膚暴露研究からのデータを使用して、修正されたPBPKモデルの3つの新しいパラメーターを校正しましたが、他のパラメーターの値は変更しませんでした。その後、モデルの予測は、人間のPK観察のほとんど (96%) の2倍以内に収まり、このモデルがナフタレンの内部線量を正確に予測でき、したがって人間の健康リスク評価で使用するための実行可能なツールであることを示しています。

記事を見る 補足データ

比較トキシコゲノミクスデータベースを活用して環境衛生の知識ギャップを埋める：大気汚染誘発性心血管疾患のテストケース

Allan Peter Davis、Thomas C Wiegers、Cynthia J Grondin、Robin J Johnson、Daniela Sciaky ..。

概要 ▲

環境衛生研究は、曝露（化学物質など）が人間の健康と病気にもどのように影響するかを関連付けています。ただし、ほとんどの場合、曝露と疾患を結び付ける分子のおよび生物学的メカニズムは不明なままです。これらの知識のギャップを埋めるために、公開されている比較トキシコゲノミクスデータベース（CTD）のコンテンツを活用して、潜在的な中間ステップを特定しようとしてしました。概念実証研究では、テストケースとして、大気汚染中毒物と2つの心血管疾患（心筋梗塞および高血圧）を関連付ける環境健康協会の遺伝子、分子メカニズム、および生物学的イベントを体系的に計算します。私たちのアプローチは、5種類のキュレートされた相互作用をCTDに統合して、「CGPD-テトラマー、」化学遺伝子の表現型および疾患との相互作用に関連する、計算によって構築された情報ブロック。このバイオインフォマティクス戦略は、大気汚染に関連する心筋梗塞（5つの汚染物質、58の遺伝子、および117の表現型を含む）に対して653のCGPDテトラマー、および大気汚染に関連する高血圧（3つの汚染物質、96の遺伝子、および142の表現型を含む）に対して701のCGPD-テトラマーを生成します。 。まとめると、これら2つの大気汚染物質誘発性の結果の間で共有される19の遺伝子と96の表現型を特定し、酸化ストレス、炎症、免疫応答、細胞死、および循環器系プロセスの重要な役割を示唆します。さらに、CGPD-テトラマーは、複数の遺伝子産物と連続した生物学的イベントを含む広範な化学物質誘発性疾患経路に組み立てることができます。そして、これらの計算された中間ステップの多くは、文献で検証されています。私たちの方法は、毒物、相互作用する遺伝子、または生物学的システムの先験的な知識を必要とせず、公的なCTDフレームワーク内でキュレートされた環境化学物質誘発性疾患の分析に使用できます。このバイオインフォマティクス戦略は、化学物質、遺伝子、表現型、および疾患をリンクおよび相互に関連付けて、大気汚染に関連する心血管疾患で実証されているように、環境健康研究の知識のギャップを埋めますが、研究者は環境に影響を与える関心のある疾患に適応させることができます。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発生毒性および生殖毒性

階層化された女性の卵巣毒性スクリーニングは、マウスの成長する卵胞に対するチェックポイントキナーゼ1阻害剤の毒性効果を特定します

Jingshan Xu、Yingzheng Wang、Alexandra E Kauffman、Yaqi Zhang、Yang Li ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、405～419ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa118](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa118)

概要 ▲

卵巣毒性（卵毒性）は、生殖年齢またはそれ以前の女性に対する医薬品化合物の主な副作用の1つです。化合物の卵毒性をスクリーニングするための現在のゴールドスタンダードは、動物全体を使用した前臨床試験に大きく依存しています。ただし、*in vivo*モデルは、時間とコストがかかり、動物にとって有害です。ここでは、*invitro*でカプセル化されたものから始まる3層の卵毒性スクリーニングアプローチを開発しました卵胞の成長

（eIVFG）と、アストラゼネカ（AZ）の8つの前臨床化合物の潜在的な卵毒性についてスクリーニングしました。eIVFGを使用したTier1からTier2のスクリーニングの結果は、最初の7つのテストされたAZ化合物、AZ-A、-B、-C、-D、-E、-F、および-Gが、検査されたマウス卵胞および卵母細胞に影響を及ぼさなかったことを示しました。卵胞の生存と発達、 17β -エストラジオール分泌、排卵、卵母細胞減数分裂の成熟などの生殖結果。しかし、チェックポイントキナーゼ1阻害剤を標的としてDNA損傷剤の抗癌効果を増強する前臨床化合物であるAZ-Hは、1および $10\mu\text{M}$ の臨床的に適切な濃度で顆粒膜細胞アポトーシスおよび成長中の卵胞閉鎖全体を有意に促進しました。Tier 2でのよりの絞った調査により、AZ-Hの卵毒性効果は、主に顆粒膜細胞におけるチェックポイントキナーゼ1の阻害に起因することが明らかになりました。使用するインビボマウスモデルにおいて、ティア3スクリーニングは、ティア1および2で発見されたAZ-Hのインビトロ卵毒性を確認した。また、 $0.1\mu\text{M}$ のAZ-H単独では卵毒性ではなかったが、成長中の卵胞に対するゲムシタビン誘発性卵毒性を著しく悪化させた。まとめると、私たちの研究は、eIVFGから始まる段階的な卵毒性スクリーニングアプローチが、卵毒性の懸念が高い医薬品化合物を特定し、優先順位を付けることを示しています。

記事を見る

カンナビノイドデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールは、ヒト胎盤のエストロゲンシグナル伝達を妨害します 
ジョアン・マイア、マルタ・アルマダ、ルイス・Midão、ブルーノ・
M・フォンセカ、ホルヘ・ブラガ ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ420～
430、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa110>

概要 ▲

大麻の消費量は、娯楽目的または医療目的のいずれかで世界中で増加しています。妊娠中のその使用は、子宮内胎児発育遅延、早産、低出生体重、流産のリスクの増加などの負の妊娠結果と関連していますが、根本的な分子メカニズムは不明です。アサメイン精神化合物、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は親油性が高いため、胎盤を容易に通過します。その結果、THCは正常な胎盤の発達と機能を変える可能性があります。ここでは、THC曝露によって引き起こされる胎盤ステロイド産生の変化を仮定します。胎盤のエストロゲンシグナル伝達への影響は、胎盤外植片と細胞栄養芽層細胞モデルBeWoを使用して、エストロゲン産生に関与する酵素、アロマターゼ、およびエストロゲン受容体 α (ER α) に対するTHCの影響を研究することによって調べられました。アロマターゼの発現はTHCによってアップレギュレートされ、この効果はエストラジオールによって増強されました。THCはER α の発現も増加させました。アロマターゼに対する作用は、選択的ERダウンレギュレーターICI-182780によって廃止され、カンナビノイド受容体CB1の活性化に依存するように、ER α を介したものでした。さらに、アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンの存在は、THCによるER α 発現の増加に影響を与えませんでした。しかし、ER α レベルに対するTHCの影響は、それぞれCB1およびCB2受容体AM281およびAM630の拮抗薬によって逆転しました。したがって、THCによって引き起こされるエストロゲンシグナル伝達の主要な変化を示し、大麻の消費が、おそらく胎盤内分泌の変化を通じて、妊娠の負の結果にどのようにつながるかについての新しい洞察を提供します。この研究で提示されたデータは、胎盤内在性カンナビノイドホメオスタシスのTHC破壊に関する最近報告された証拠とともに、THCの不可解な行動のより深い理解への一步を表しています。THCによって引き起こされるエストロゲンシグナル伝達の主要な変化を示し、大麻の消費が、おそらく胎盤内分泌の変化を通じて、妊娠の負の結果にどのようにつながるかについての新しい洞察を提供します。この研究で提示されたデータは、胎盤内在性カンナビノイドホメオスタシスのTHC破壊に関

する最近報告された証拠とともに、THCの不可解な行動のより深い理解への一步を表しています。THCによって引き起こされるエストロゲンシグナル伝達の主要な変化を示し、大麻の消費が、おそらく胎盤内分泌の変化を通じて、妊娠の負の結果にどのようにつながるかについての新しい洞察を提供します。この研究で提示されたデータは、胎盤内在性カンナビノイドホメオスタシスのTHC破壊に関する最近報告された証拠とともに、THCの不可解な行動のより深い理解への一步を表しています。

[記事を見る](#)

遺伝的および後成的毒性学

欠如 インビボF344使って13週間総合毒性試験アセトアミドの変異原性GPTデルタラットを

中村健治、石井雄二、高須真司、能見武彦、渋谷誠...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ431～440、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa126](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa126)

概要 ▲

食品汚染物質であるアセトアミドは、ラットに肝細胞腫瘍を誘発することが示されています。ただし、アセトアミド誘発肝発癌の根底にある作用機序は不明であります。現在の研究では、アセトアミドの肝発癌における*in vivo*変異原性の関与の可能性を調べ、*gpt*デルタラットにおける包括的な中期毒性研究を使用してその毒性プロファイルを評価することを目的とした。6週齢の雄のF344のGPTデルタラットには、0%、0.625%、1.25%、または2.5%のアセトアミドを含む基礎食を13週間与えました。一般的な毒物学的評価では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼやアラニンアミノトランスフェラーゼなどの血清中の肝毒性パラメーターは、1.25%以上のグループで有意に変化しました。肝臓の組織病理学的検査により、肝臓損傷に関連する様々な変化が1.25%以上のグループで観察されたことが明らかになった。興味深いことに、これらのグループの肝細胞では、フォイルゲン陽性の細胞質封入体が頻繁に観察されました。造血系では、平均赤血球容積や平均赤血球ヘモグロビンなどの血漿中の赤血球パラメーターが1.25%以上で有意に変化し、脾臓の赤芽球の減少が2.5%群で組織病理学的に観察された。したがって、インビボ突然変異アッセイは、アセトアミドが発癌性標的部位でさえ、*gpt*および*red / gam*遺伝子突然変異頻度の変化を誘発しないことを示した。対照的に、Ki67陽性肝細胞は発がん性用量

で有意に増加しました。したがって、これらの結果は、変異原性ではなく細胞増殖活性が、ラットのアセトアミド誘発性肝発癌において重要な役割を果たしたことを示唆した。

[記事を見る](#)

免疫毒性学

ファルネソイドX受容体によるオゾン曝露後の肺マクロファージ活性化と酸化ストレスの調節

Mary Francis、Grace Guo、Bo Kong、Elena V Abramova、Jessica A Cervelli ..

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、441～453ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa111>

概要 ▲

炎症性マクロファージはオゾン毒性に寄与することが知られています。ファルネソイドX受容体 (FXR) は、胆汁酸と脂質の恒常性の調節に関与する核内受容体です。また、マクロファージ NF- κ B を抑制することにより抗炎症作用を発揮します。ここでは、オゾン曝露後の肺のマクロファージ活性化の調節における FXR の役割を分析しました。野生型 (WT) マウスをオゾン (0.8 ppm、3時間) で処理すると、炎症誘発性 (F4 / 80⁺ CD11c⁺ CD11b⁺ Ly6C^{Hi}) および抗炎症性 (F4 / 80⁺ CD11c⁺ CD11b⁺ Ly6C^{Lo}) が増加しました。) 肺のマクロファージ。炎症誘発性マクロファージの蓄積はFXRで増加しました^{+/+} WTマウスと比較したマウス; しかし、抗炎症性マクロファージの活性化は、アルギナーゼとマンノース受容体の発現の低下によって反映されるように鈍化され、応答はNur77の低下と相関していました。これは、肺の4-ヒドロキシノネナール修飾タンパク質によって測定されるように、長期の酸化ストレスと関連していた。FXRの喪失は、肺のNF- κ B活性と、オゾンに応答したその標的である誘導型一酸化窒素シンターゼの長期にわたる増加を伴いました。レベルのTNF- α 、IL-1 β 、CCR2、CCL2、CX3CR1、およびCX3CL1はまた、FXRの肺で増加しました^{+/+} WTマウスと比較して; 逆に、含む脂質恒常性調節遺伝子LXR α 、アポ、VLDLR、ABCG1、およびABCA1は、オゾン暴露のかかわらず、ダウンレギュレートされました。FXR^{+/+}マウスでは、オゾンは総肺リン脂質の増加を引き起こし、SP-BまたはSP-Dには影響を与えませんでした。脂質異常症は、呼気終末陽圧に依存する準静的圧力体積曲線のオゾン誘発性増加の鈍化と相関してお

り、FXRの肺が硬くなっていることを示しています¹マウス。これらの発見は、FXRがオゾン曝露後のマクロファージ活性化の調節因子であることを示しており、FXRリガンドが肺刺激物によって誘発される炎症および酸化ストレスを緩和するのに役立つ可能性があることを示唆しています。

記事を見る

フルクロキサシリンでハプテン化されたHLA-B * 57 : 01 リガンドの同定：抗原処理および提示の証拠

James C Waddington、Xiaoli Meng、Patricia T Illing、Arun Tailor、Kareena Adair ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、454~465ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa124](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa124)

概要 ▲

フルクロキサシリンは、薬物誘発性肝反応の発生率が高いことに関連するβ-ラクタム系抗生物質です。ヒト白血球抗原 (HLA) -B * 57 : 01の発現は感受性を高めますが、臨床表現型の誘導に関与する病理学的メカニズムについてはほとんど知られていません。不可逆的なタンパク質修飾は、リスク対立遺伝子によって提示されるペプチドの修飾を通じて反応を促進することが疑われています。この研究では、フルクロキサシリンの免疫細胞への結合を特徴づけ、HLA-B * 57 : 01によって提示されたペプチドの性質を質量分析ベースの免疫ペプチドミクス法を使用して分析しました。複数のタンパク質のフルクロキサシリン修飾が観察され、HLA提示のための新抗原の潜在的な供給源を提供しました。フルクロキサシリンで処理したC1R-B * 57 : 01細胞から溶出したペプチドのうち、6つの推定ペプチドにフルクロキサシリン修飾HLA-B * 57 : 01ペプチドリガンドとして注釈を付けました（データは識別子PXD020137でProteomeXchangeを介して入手できます）。結論として、我々は、薬物特異的CD8 + T細胞応答を駆動する可能性のある抗原提示細胞の表面に提示される自然に処理された薬物ハプテン化HLAリガンドを特徴づけました。

記事を見る 補足データ

混合物毒性学

一般化された濃度添加を使用したリガンドの混合物によるアンドロゲン受容体の活性化の予測

Jennifer J Schlezinger、Wendy Heiger-Bernays、Thomas F Webster

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ466～475、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa108>

概要 ▲

濃度/用量の追加は、同様のメカニズムで作用する化合物に広く使用されています。しかし、最も効果の低い成分の効果レベルを超える効果レベルについて、完全アゴニストと部分アゴニストの混合物を予測することはできません。部分アゴニストが一般的であるため、一般化された濃度添加を開発しました。これは、リガンドが単一の結合部位をめぐる競合するシステムにうまく適用されています。ここでは、古典的なホモ二量体活性化モデルに従って作用するアンドロゲン受容体という2つの結合部位を持つホモ二量体受容体システムに薬力学的モデルを適用しました：各細胞質モノマータンパク質はリガンドに結合し、二量体化の阻害を緩和するコンホメーション変化を受け、二量体としてのDNA応答要素へ。完全な（ジヒドロキシテストステロン、BMS564929）および部分的（TFM-4AS-1）アゴニスト、およびMDA-kb2細胞株で生成されたレポーターデータを使用した競合的アンタゴニスト（MDV3100）。Schild法を使用して、MDV3100の結合親和性を推定しました。個々の化合物のデータは、ホモダイマーの薬力学モデルによく適合しています。薬理学的理論によって予測されるように、完全アゴニストの存在下では、部分アゴニストは、低効果レベルでアゴニスト効果を示し、高レベルでアンタゴニスト効果を示した。一般化された濃度加算モデルは、経験的混合データ（完全/完全アゴニスト、完全/部分アゴニスト、および完全アゴニスト/アンタゴニスト）に適合し、相対的な効力係数または効果の合計よりも優れています。

[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

クロシドライトアスベストに曝露されたヒトマクロファージにおけるガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の誘導とその結果としての酸化促進反応

Alessandro Corti、Justine Bonetti、Silvia Dominici、Simona Piaggi、Vanna Fierabracci ...

概要 ▲

アスベストは、悪性胸膜中皮腫の主な原因物質です。クロシドライト（ブルーアスベスト）として知られている品種は、その繊維の寸法と鉄の含有量のために、最も高い病原性の可能性を持っています。後者は実際、いわゆるフェントン反応でマクロファージ由来の過酸化水素と反応し、反応性が高く変異原性の高いヒドロキシルラジカルを生じさせる可能性があります。一方、ヒドロキシルラジカルは、チオールに依存した鉄の還元、そのレドックスサイクリングを開始できるプロセスの後にも発生する可能性があります。以前の研究では、グルタチオン（GSH）がそのようなチオールの1つであり、細胞の γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）がGSH依存性の鉄レドックスサイクリングとその結果としての酸化ストレスを効率的に増強できることが示されました。GGTはマクロファージで発現し、活性化すると放出されるため、本研究は、GSH / GGT依存性酸化還元反応がクロシドライトアスベストによって誘発されたマクロファージの活性化に続く酸化ストレスに関与している可能性があるという仮説を検証することを目的とした。無細胞系での実験により、GGTを介したGSHの代謝が、反応性の高いジペプチドチオールシステイン-グリシンの生成を通じて、クロシドライト依存性のスーパーオキシドアニオンの生成を増強できることが確認されました。培養されたTHP-1マクロファージ細胞、および健康なドナーから得られ、マクロファージに分化した単離された単球 無細胞系での実験により、GGTを介したGSHの代謝が、反応性の高いジペプチドチオールシステイン-グリシンの生成を通じて、クロシドライト依存性のスーパーオキシドアニオンの生成を増強できることが確認されました。培養されたTHP-1マクロファージ細胞、および健康なドナーから得られ、マクロファージに分化した単離された単球 無細胞系での実験により、GGTを介したGSHの代謝が、反応性の高いジペプチドチオールシステイン-グリシンの生成を通じて、クロシドライト依存性のスーパーオキシドアニオンの生成を増強できることが確認されました。培養されたTHP-1マクロファージ細胞、および健康なドナーから得られ、マクロファージに分化した単離された単球 *in vitro* で、GGTの発現とクロシドライトへの曝露の影響について調査しました。結果は、亜毒性濃度（50～250 ng / 1000細胞）のクロシドライトアスベストがGGT発現をアップレギュレートできることを示しています。これにより、マクロファージが開始

するGSH / GGT依存性の酸化促進反応が組織損傷の病因に関与する可能性が高まります。クロシドライト中毒に起因する炎症。

記事を見る

2,3', 4,4', 5-ペンタクロロ誘導Thyrococyteオートファジーストア作動性Caを介してカルシウム流入を促進することによって²⁺エントリー

李王、Wenli徐、チ一周、Bojin徐、Yunlu盛...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、483～493ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa116>

概要 ▲

PCB118、2,3', 4,4', 5-ペンタクロロビフェニルは、甲状腺の超微細構造を破壊し、甲状腺細胞のオートファジーを誘発することが示されています。以前、PCB118が*invivo*および*invitro*でオートファゴソーム形成を促進したことを報告しました、しかし、詳細はまだ明らかにされていない。PCB118が甲状腺細胞のオートファジーを調節する根本的なメカニズムを調べるために、フィッシャーラット甲状腺細胞株-5 (FRTL-5) 細胞を、0、0.25、2.5、および25 nMのさまざまな用量のPCB118に0～48時間曝露しました。オートファジー関連タンパク質P62、BECLIN1、およびLC3のウェスタンブロット分析は、PCB118が用量および時間依存的にオートファジー形成を誘導することを示しました。さらに、レーザー走査型共焦点顕微鏡およびフローサイトメトリーは、PCB118処理が細胞内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の時間および用量依存的な増加をもたらすことを示しました。さらに、PCB118は店舗運営のCa²⁺を促進しましたエントリー (SOCE) チャンネルと、それに続くORAI1およびSTIM1タンパク質レベルの大幅な増加。一方、PCB118は、FRTL-5細胞においてクラスIIIβ-チューブリン (TUBB3) /死関連プロテインキナーゼ2 (DAK2) /ミオシン調節軽鎖 (MRLC) /オートファジー関連9A (ATG9A) 経路を介して甲状腺オートファジーを誘導しました。SOCE阻害剤SKF96365による前処理は、細胞質ゾルのCa²⁺、ORAI1、STIM1、およびBECLIN1レベル、ならびにLC3 II / LC3 I比を低下させ、P62発現を増加させました。SKF96365は、PCB118で処理されたFRTL-5細胞のTUBB3 / DAK2 / MRLC / ATG9A経路も阻害しました。私たちの結果は、PCB118がTUBB3関連のシグナル伝達経路を介して甲状腺オートファジーを誘発する可能性があるという証拠を提供し、こ

これらの効果はSOCEチャネルを介したカルシウム流入によって調節される可能性があります。

記事を見る 補足データ

特徴

ヒ素は、細胞外マトリックスのニッチにノッチシグナル伝達を与えることによって幹細胞の運命を導きます。

Teresa Anguiano、Amrita Sahu、Baoli Qian、Wan-Yee Tang、Fabrisia Ambrosio ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ494～505、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa106](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa106)

概要 ▲

骨格筋の代謝と組成の妥協は、環境中のヒ素曝露による心血管および代謝性疾患のリスクの病因の根底にある可能性があります。ヒ素は、筋幹細胞（MuSC）、結合組織線維芽細胞（CTF）、および筋線維に不適応なミトコンドリア表現型を誘発することにより、筋肉の維持と再生を損なうことを報告しました。また、ヒ素は細胞外マトリックス（ECM）に機能不全の記憶を与え、MuSCニッチを破壊し、線維形成性MuSC亜集団の拡大と分化を促進するのに十分であることもわかりました。機能不全のECMの付与に関与するシグナル伝達メカニズムを調査するために、飲料水中の0または100 $\mu\text{g/l}$ のヒ素に5週間曝露したマウスから骨格筋組織とCTFを分離しました。ヒ素に曝露されたCTFによって作成されたECMは、筋形成を減少させ、線維形成/脂肪生成MuSC亜集団および分化を増加させました。しかし、ヒ素に曝露されたマウスを、呼吸鎖を修復するミトコンドリアを標的としたペプチドであるSS-31で処理すると、ヒ素によって促進されるCTF表現型が、正常な筋形成分化をサポートするECMを作成した表現型に逆転しました。SS-31治療はまた、ヒ素誘発性のNotch1発現を逆転させ、損傷後の筋肉再生を改善しました。持続的なヒ素誘導CTFNotch1発現が、NotchリガンドDLL4の発現増加を伴う機能不全ECMの精緻化を引き起こすことを発見しました。ECMのこのDLL4は、MuSC筋形成分化の誤った方向付けの原因でした。これらのデータは、ヒ素がCTFミトコンドリアを標的とし、幹細胞ニッチにおける機能不全の調節因子のミトコンドリアに向けられた発現を標的とすることにより、筋肉の維持と再生能力を損なうことを示しています。筋細胞ミトコンドリアを回復させる治療法は、ヒ素誘発性の骨格筋機能障害と組成低下を効果的に治療する可能性があります。

神経毒物学

アストロサイトのNF- κ Bシグナル伝達は、発達および老化中のマンガンおよびMPTPへの連続曝露後の脳の炎症および神経損傷を調節します

Sean L Hammond、Collin M Bantle、Katriana A Popichak、Katie A Wright、Delaney Thompson ...

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、ページ506〜520、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa115>

概要 ▲

マンガン (Mn) への慢性的な曝露は、パーキンソン病の特徴に似た神経炎症と錐体外路運動障害に関連しています。アストロサイトとミクログリアの活性化は、Mnによる神経損傷に関係していますが、Mnへの初期の曝露が、加齢中のより重度の炎症反応にグリアをかかりやすくするかどうかは不明です。したがって、我々は、幼若期から成人期に及ぶ複数の神経毒性曝露中の自然免疫炎症反応の媒介における星状細胞核因子カッパB (NF- κ B) シグナル伝達を調べた。MnCl₂ 野生型マウスとNF- κ Bの中央上流活性化因子であるIカッパBキナーゼ2を欠く星状細胞特異的ノックアウト (KO) マウスの両方に、離乳後30日間飲料水で投与しました。Mnへの若年暴露後、マウスに4ヶ月齢で1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) を投与した。動物の行動変化を評価し、脳組織をカテコールアミン神経伝達物質について分析しました。複数の脳領域からのニューロンおよびグリア細胞数の立体分析は、Mnへの幼若曝露が尾状被殻および淡蒼球におけるMPTP曝露からのグリア活性化およびニューロン喪失を増幅し、オープンフィールド活性アッセイにおける神経行動障害の重症度を増加させたことを示した。これらの変化は、星状細胞特異的IカッパBキナーゼ2KOマウスで防止されました。Mnへの若年性曝露は、C3を発現する神経毒性A1星状細胞の数、およびMPTPチャレンジ後の成体マウスの活性化ミクログリアの数を増加させました。これらは両方ともKOマウスで阻害されました。これらの結果は、幼若期の発達中のMnへの曝露が、星状細胞におけるNF- κ Bシグナル伝達を介したその後の神経毒性チャレンジ中にグリアの自然免疫炎症反応を高めることを示しています。

[記事を見る](#)

編集者への手紙

統計の名の下に既存のがんハザード評価基準に疑問を投げかける 📄

Ivan Rusyn、Weihsueh A Chiu、Fred A Wright

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、521～522ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa077](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa077)

エクス ▲

クランプ等。(2020) 彼らは、複数の研究にわたる多数の腫瘍を調整して、マルチレスポンス順列手順の使用において「動物の発がん性データのより包括的な分析」を提示すると主張している。本質的に、彼らは、すべてのげっ歯類のがんバイオアッセイが数十の臓器を検査し、化学物質が複数のバイオアッセイを行うことは珍しいことではないため、化学物質が発がん性物質。一見無害な統計的枠組みに包まれたこの議論は、癌の危険性の数十年の標準的な実践を再考するための潜在的に広範囲にわたる前例を設定します...

記事を見る

動物バイオアッセイデータの統計分析における多重比較の修正 📄

ケニー・クランプ、エドマンド・クラウチ、ダニエル・ゼルターマン、ケーシー・クランプ、ジョセフ・ハセマン

Toxicological Sciences、第177巻、第2号、2020年10月、523～524ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa078](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa078)

エクス ▲

Rusyn *et al.*。(2020) グリホサートバイオアッセイの発がん性データの分析に関していくつかの問題を提起している (Crump *et al.*、2020)。彼らは、「化学物質の評価に対する新たな障壁を構築しようとし、げっ歯類のバイオアッセイで化学物質を陽性として分類するための非常に高い基準を提案する」と主張しています。しかし、30年前に3つのグループによって独立して提案されたため、私たちの分析方法は新しいものではありません (Farrar and Crump、1988; ..

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](#)[フェイスブック](#)[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](#)[ジャーナルキャリアネットワーク](#)[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

Google Translation / A&C Trial