

## 問題を開覧する

年 2020

問題 178巻、1号、2020年11月、1~211ページ

[ボリュームで閲覧](#)

178巻、1号

2020年11月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#) [へ次へ>](#)

## 178巻、1号、2020年11月

### TOXPOINT

**ToxPoint** : 消費者が利用できる $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノールおよびカンナビジオール含有製品の毒性研究が不足している **FREE**

[ソル・ボブスト](#)、[クリステン・ライアン](#)、[ローラ・M・ブランケット](#)、[クリスティン・L・ウィレット](#)

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、1~2ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa135>

[エキス ▲](#)

大麻/ $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノール (THC; 向精神薬) およびカンナビジオール (CBD; 非向精神薬) を含むマリファナ成分の州の方針、入手可能性、および認識の変化により、報告されたユーザーの数と北で使用される大麻製品の量が増加しましたアメリカ (BIS Research、2019年)。市場予測は、大麻由来のCBD製品市場が2022年までに220億ドルを超えることを示しています (Brightfield Group、2019)

の販売とマーケティングに関する現在の薬物施行局（DEA）と食品医薬品局（FDA）の制限を無視してCBD製品を販売しています。ナショナル...

[記事を見る](#)

## 現代のレビュー

ニコチンへの初期の曝露：出生後の代謝、神経行動および呼吸の結果と小児がんの発症 FREE

[Laiba Jamshed](#)、[Genevieve A Perono](#)、[Shanza Jamshed](#)、[Alison C Holloway](#)

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、3～15ページ、  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa127>

概要 ▲

妊娠中の喫煙は、多くの産科、胎児、および発達の合併症、ならびに成人の子孫における健康への悪影響のリスクの増加と関連しています。ニコチン置換療法と電子ニコチンデリバリーシステム（電子タバコ）は、禁煙のための薬物療法として開発されており、妊娠中に女性が喫煙するためのより安全な代替手段と考えられています。妊娠中のニコチン置換療法の使用の安全性は、限られた数の短期間のヒト試験で評価されていますが、現在、ヒトにおける発達中のニコチン曝露の長期的影響に関する情報はありません。しかしながら、動物実験では、ニコチンのみが、母親の喫煙に関連する子孫への長期的影響の多くに関与する重要な化学物質であり、神経行動障害、代謝異常、呼吸器疾患、および癌のリスクを高める可能性があることが示唆されています。このレビューでは、胎児および新生児のニコチン曝露が出生後の健康に及ぼす長期的な影響を調べます。

[記事を見る](#)

ミトコンドリアのエピジェネティクスと環境衛生：内分泌かく乱化学物質の事例を作る FREE

[鄭州市](#)、[ジャクリンMグッドリッチ](#)、[リタS Strakovsky](#)

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、16～25ページ、  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa129>

概要 ▲

最近の研究は、ミトコンドリアの機能不全が多くの慢性疾患の発症と進行に関係していることを示しています。これは、ミトコンドリアDNA (mtDNA) の修飾に部分的に起因している可能性があります。mtDNAのエピジェネティックな修飾が、ミトコンドリアの生合成と機能を制御する追加の調節層である可能性があるという証拠も増えています。いくつかの環境要因（例えば、喫煙、大気汚染）は、少数の機構的研究および観察的ヒト研究において、mtDNAメチル化の変化に関連しています。ただし、mtDNAエピジェネティックな変化を誘発する他の環境汚染物質についてはほとんど理解されていません。多くの環境毒物は内分泌かく乱化学物質 (EDC) として分類されています。ホルモン経路に対する作用を超えて、EDC曝露は酸化ストレスの上昇と関連しています。これはミトコンドリア機能障害を介して発生するか、ミトコンドリア機能障害を引き起こす可能性があります。mtDNAメチル化に対するEDCの影響を評価した研究はごくわずかですが、現在のレビューでは、MTDNAエピジェネティックな破壊をEDCの作用機序と見なす理由を示し、現在利用可能な証拠に関連する潜在的な制限をレビューしています。まず、EDC（ビスフェノールとフタル酸エステルを含む）がミトコンドリア機能を直接標的とするという十分な証拠があり、これをmtDNAメチル化に結び付けるにはより直接的な証拠が必要です。第二に、これらおよび他のEDCは、DNAメチル化およびヒストン修飾を含む核DNAエピジェネティクスの強力なモジュレーターです。最後に、EDCは、DNAメチルトランスフェラーゼやミトコンドリア転写因子A /核呼吸因子1経路など、mtDNAメチル化のいくつかのモジュレーターを破壊することが示されています。

[記事を見る](#)

## バイオマーカー

コンピュータ断層撮影によって評価された小さな気道壁の肥厚は、中国のカーボンブラックパッカーの低肺機能に関連している

[Xue Cao](#)、[Li Lin](#)、[Akshay Sood](#)、[Qianli Ma](#)、[Xiangyun Zhang](#) ...

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、26～35ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa134>

[概要 ▲](#)

実質的に純粋な元素炭素としてのナノスケールカーボンブラックは、肺の奥深くに沈着し、肺損傷を引き起こす可能性があります。コンピュータ断層撮影 (CT) を使用して評価された気道モデリングは、閉塞性肺疾患の患者の肺活量測定とよく関連します。カーボンブラック曝露によって引き起こされる気道の構造変化は不明のままです。4つのローブにおける第6世代および第9世代の気道の壁および内腔領域は、58の現在のカーボンブラックパッカー (CBP) および95の非CBPでの吸入終了CTスキャンを使用して定量化されました。喀痰中の気道マクロファージ (CCAM) の炭素含有量を定量化して、用量反応を評価しました。環境モニタリングとCCAMは、CBPではるかに高いレベルの元素炭素曝露を示しました。これは、どちらの気道生成でも総気道面積に変化がなく、より高い壁面積とより低い内腔面積に関連していました。この示唆された小さな気道壁の肥厚は、CBPにおける気道モデリングの主要な特徴です。壁または内腔の面積と比較した場合、壁の面積の割合 (WA%) は、被験者の特性や葉の位置の影響を受けず、測定の再現性が高くなりました。WA%に対するカーボンブラック曝露状態の影響は、ローブによって異ならなかった。CCAMは用量依存的にWA%と関連していた。CBPは非CBPよりもFEV1 (1秒の強制呼気量) が低く、メディエーション分析により、カーボンブラック曝露に関連するFEV1低下の大部分 (41~72%) がWA%で説明できることが確認されました。CTによって検出された主要な画像変化としての小さな気道壁の肥厚は、カーボンブラック曝露によって引き起こされる肺機能障害の病理の根底にある可能性があります。壁または内腔の面積と比較した場合、壁の面積の割合 (WA%) は、被験者の特性や葉の位置の影響を受けず、測定の再現性が高くなりました。WA%に対するカーボンブラック曝露状態の影響は、ローブによって異ならなかった。CCAMは用量依存的にWA%と関連していた。CBPは非CBPよりもFEV1 (1秒の強制呼気量) が低く、メディエーション分析により、カーボンブラック曝露に関連するFEV1低下の大部分 (41~72%) がWA%で説明できることが確認されました。CTによって検出された主要な画像変化としての小さな気道壁の肥厚は、カーボンブラック曝露によって引き起こされる肺機能障害の病理の根底にある可能性があります。壁または内腔の面積と比較した場合、壁の面積の割合 (WA%) は、被験者の特性や葉の位置の影響を受けず、測定の再現性が高くなりました。WA%に対するカーボンブラック曝露状態の影響は、ローブによって異ならなかった。CCAMは用量依存的にWA%と関連していた。CBPは非CBPよりもFEV1 (1秒の強制呼気量) が低く、メディエーション分析により、カーボンブラック曝露に関連するFEV1低下の大部

って検出された主要な画像変化としての小さな気道壁の肥厚は、カーボンブラック曝露によって引き起こされる肺機能障害の病理の根底にある可能性があります。WA%に対するカーボンブラック曝露状態の影響は、ローブによって異ならなかった。CCAMは用量依存的にWA%と関連していた。CBPは非CBPよりもFEV1（1秒の強制呼気量）が低く、メディエーション分析により、カーボンブラック曝露に関連するFEV1低下の大部分（41～72%）がWA%で説明できることが確認されました。CTによって検出された主要な画像変化としての小さな気道壁の肥厚は、カーボンブラック曝露によって引き起こされる肺機能障害の病理の根底にある可能性があります。WA%に対するカーボンブラック曝露状態の影響は、ローブによって異ならなかった。CCAMは用量依存的にWA%と関連していた。CBPは非CBPよりもFEV1（1秒の強制呼気量）が低く、メディエーション分析により、カーボンブラック曝露に関連するFEV1低下の大部分（41～72%）がWA%で説明できることが確認されました。CTによって検出された主要な画像変化としての小さな気道壁の肥厚は、カーボンブラック曝露によって引き起こされる肺機能障害の病理の根底にある可能性があります。

[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

妊娠中および授乳中のSpragueDawleyラットにおける2,4,6-トリブロモフェノールの性質と動態

[Gabriel A Knudsen](#)、[Margaret Chapman](#)、[Andrew W Trexler](#)、[Christopher T Juberg](#)、[Linda S Birnbaum](#)

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、36～43ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa133>

[概要](#) ▲

2,4,6-トリブロモフェノール（TBP、CAS番号118-79-6）は、前駆体、難燃剤、および木材抗真菌剤として使用される臭素化化学物質です。TBPは、人間の母乳、胎盤、血清などの環境マトリックスと生物群系で検出されます。ヒト胎盤および母乳におけるTBP蓄積の報告に対処するために、ダムへの単回経口投与後の時限妊娠または授乳中のSpragueDawleyラットにおけるTBPの気質および毒物動態を特徴づける研究が実施されました。動物を投与した[<sup>14</sup>C]-TBP（10 μモル/kg

たは生後12日と連続15分の収集のための24時間の間に安楽死させた上で強制飼養によってダムおよび胎児/子犬からの血液および組織。観察された血漿TBP  $C_{\max}$  (3および7 nmol/ml) は、GD12およびGD20ダムの両方で15分に発生し、 $C_{\max}$  (3 nmol/ml) は、PND12ダムで30分に観察された。組織中の濃度は血漿中濃度に従い、腎臓は30分で最高濃度を含んでいた。GD12の同腹児は、15分から6時間の間に用量の0.2%–0.3% (5–9 nmol/同腹児) が持続し、GD20の胎児 (2%–3%) と胎盤 (0.3%–0.5%) は、30分と12時間。PND12の子犬の胃内容物 (約1 nmol-eq/g、6–12時間)、肝臓 (0.04–0.1 nmol-eq/g)、腎臓 (0.1–0.2 nmol-eq/g) は、時間の経過とともに増加しました。牛乳による持続暴露。TBPとその代謝物への全身暴露は、直接暴露された母親と間接暴露された子孫の両方で起こり、妊娠中および授乳中のラットに単回投与した後、急速かつ持続する。

[記事を見る](#)

## 発がん

タバコの煙と比較して、加熱式たばこ製品からのエアロゾルへの生涯曝露に応答したA/Jマウスの慢性毒性と発がん性の低下

[Ee Tsin Wong](#)、[Karsta Luettich](#)、[Subash Krishnan](#)、[Sin Kei Wong](#)、[Wei Ting Lim](#) ...

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、44–70ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa131>

### 概要 ▲

経済協力開発試験ガイドライン453に従って、A/Jマウスをタバコ加熱システム (THS) 2.2エアロゾルまたは3R4F参照タバコ煙 (CS) に最大18か月間暴露して、吸入試験を実施しました。慢性毒性と発がん性。すべての曝露されたマウスは、おそらくストレスおよび/またはニコチン効果のために、偽のマウスよりも低い胸腺および脾臓の重量、血中リンパ球数、および血清脂質濃度を示した。THS 2.2エアロゾル曝露マウスとは異なり、CS曝露マウスは、心臓重量の増加、赤血球プロファイルの変化、および血清肝機能パラメーターを示しました。同様に、肺の炎症の増加、肺機能の変化、および気腫性の変化は、CSに曝露されたマウスでのみ観察されました。他の気道器官の組織病理学的

たグループで有意に低かった。THS 2.2エアロゾルへの慢性曝露も、偽物と比較して気管支肺胞腺腫または癌腫の発生率または多様性を増加させなかったが、CS曝露は増加した。オスのTHS2.2エアロゾル曝露マウスは、試験項目曝露ではなく先天性因子に関連していると思われる泌尿生殖器の問題の発生率の増加に関連して、偽マウスよりも生存率が低かった。腫瘍の発生と慢性毒性に対するTHS2.2エアロゾル曝露の影響が少ないことは、CSと比較してTHS2.2エアロゾルの有害および潜在的に有害な成分のレベルが大幅に低下していることと一致しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

## 新たなテクノロジー、方法、モデル

### 特徴

以下のためのhiPSC由来神経共培養および齧歯類初代皮質培養物の適用性の*in vitro*発作責任アセスメント 

Anke M Tukker、Fiona MJ Wijnolts、Aart de Groot、Remco HS Westerink

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、71～87ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa136>

### 概要 ▲

発作は生命を脅かす副作用であり、げっ歯類モデルを使用して薬剤開発の後半に調査されます。その結果、発作が検出された場合、多くの時間、お金、動物が使用されてきました。したがって、種間翻訳を回避するためにヒト細胞を使用するインビトロスクリーニングモデルが必要である。我々はこのための齧歯類のプライマリ皮質培養と比較して、人間が人工多能性幹細胞の共培養 (hiPSC) 由来の神経細胞とアストロサイトの適性評価をインビトロで微小電極アレイを使用した発作責任の評価。hiPSC由来およびげっ歯類の初代皮質ニューロン共培養物を9つの既知の(非)発作性化合物(ペンチレンテトラゾール、アモキサピン、エノキサシン、アモキシシリン、リノピルジン、ピロカルピン、クロルプロマジン、フェニトイン、およびアセトアミノフェン)に曝露し、微小電極アレイ記録を使用してニューロンネットワーク活動への影響を評価しました。すべての化合物は、hiPSC由来の共培養における活性に影響を与えます。げっ歯類の初代培養では、アモキシシリンを除くすべての化合物が活性を変化させました。両方の細胞モ

どちらのモデルも、アモキサピン（観察された最低影響濃度[LOEC]  $0.03 \mu\text{M}$ ）、リノピルジン（LOEC  $1 \mu\text{M}$ ）、およびピロカルピン（LOEC  $0.3 \mu\text{M}$ ）への暴露に対して同等の感度を示しました。しかしながら、hiPSC由来の培養物は、げっ歯類の初代皮質培養物（LOEC  $100 \mu\text{M}$ ）よりもペンチレンテトラゾール（LOEC  $30 \mu\text{M}$ ）への曝露に対して約3倍感度が高かった。クロルプロマジン、フェニトイン、およびエノキサシンに対するhiPSC由来の培養物の感度は、げっ歯類の培養物（LOEC 10、3、および  $3 \mu\text{M}$ ）よりも10~30倍高かった（それぞれLOEC 0.1、0.3、および  $0.1 \mu\text{M}$ ）。私たちのデータは、hiPSC由来のニューロンの共培養が、発作の検出に関してげっ歯類の初代皮質培養よりも優れている可能性があり、それによって動物のいない発作の評価への道を開く可能性があることを示しています。おおよび  $3 \mu\text{M}$ ）。私たちのデータは、hiPSC由来のニューロンの共培養が、発作の検出に関してげっ歯類の初代皮質培養よりも優れている可能性があり、それによって動物のいない発作の評価への道を開く可能性があることを示しています。おおよび  $3 \mu\text{M}$ ）。私たちのデータは、hiPSC由来のニューロン共培養が、発作の検出に関してげっ歯類の初代皮質培養よりも優れている可能性があり、それによって動物のいない発作評価への道を開く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

### 皮膚感作の可能性を評価するためのペルオキシダーゼペプチド反応性アッセイおよび予測モデルの改良

Cindy A Ryan、John A Troutman、Petra S Kern、Mike Quijano、Roy LM Dobson ...

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、88~103ページ、  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa137>

#### 概要 ▲

皮膚感作性について化学物質をスクリーニングする際に使用するために、活性化成分を用いたペプチド反応性アッセイが開発されました。西洋ワサビペルオキシダーゼ-過酸化水素（HRP/P）酸化システムは、ハプテンおよびプレ/プロハプテン増感剤の反応性を特徴づけるためのアッセイに組み込まれました。ペルオキシダーゼペプチド反応性アッセイ（PPRA）と名付けられたこのアッセイは、元のプロトコルと予測モデルを使用して、83%の予測精度（局所リンパ節アッセイと比較して）を示しました。しかし、見かけ上の偽陽性は、いくつかの化

でシステイン枯渇に起因すると、<sup>2</sup> リジンのグループでは、リジンペプチドの枯渇はほとんどまたはまったく観察されませんでした。PPRAを改善するために、HRP / Pを使用した場合と使用しない場合のシステインペプチド反応を、テスト濃度の数を増やし、その範囲を調整することによって変更しました。さらに、HRP / Pを使用せずに反応からDL-ジチオスレイトールを除去すると、システインの枯渇が増加し、プロハプテンを検出するアッセイの能力を損なうことなく、反応性アルデヒドおよびチアゾリンの検出が改善されました。バッファーを0.1M酢酸アンモニウムバッファー (pH 10.2) から0.1 Mリン酸バッファー (pH 7.4) に変更し、有機溶媒のレベルを1%から25%に上げることによるリジン反応混合物の修飾により、既知のリジンのリジン枯渇が増加しました。反応性化学物質。予測モデルの改良により、ハザード識別の感度、特異性、および精度が向上しました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

## 免疫毒性学

電気化学的にフッ素化された水性フィルム形成泡の免疫毒性   
[キャリー・A・マクドノウ](#)、[貞操区](#)、[清胡](#)、[サミュエル・ヴァンス](#)、[クリストファー・P・ヒギンズ](#)..

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、104~114ページ、  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa138>

### 概要 ▲

水性フィルム形成フォーム (AFFF) は、消火剤として広く使用されている複雑なパーフルオロアルキル物質およびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) を含む混合物です。AFFFの影響を受けた地下水と地表水は、多くのコミュニティでPFASによって飲料水を汚染しており、飲料水への曝露による健康への影響が懸念されています。個々のPFASは免疫の危険性として特定されているため、複雑なPFAS混合物の免疫毒性も懸念事項です。成体の雌雄のC57BL / 6マウスに、市販のAFFF製剤を10日間強制経口投与しました。投与量は、製剤で測定されたペルフルオロオクタン酸 (PFOA) とペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の合計含有量に基づいていました (0、1.88、3.75、7.5、または10 mg PFOS + PFOA / kg体重)。7.5mg / kg体重のPFOA陽性対照も与えられた。0mg / kg群と比較して、以下の変化が認められた。

て15%減少した。女性の体重に違いはありませんでした。平均相対肝臓重量は、男性で50%~200%、女性で37.5%~193%増加し、肝臓のペルオキシソーム増殖は、両性のすべての用量で2~12倍に増加しました。抗原特異的抗体産生は、すべての用量で平均して男性で13%、女性で12.4%抑制されました。脾臓の細胞性とリンパ球の亜集団は、どちらの性別でも用量によって異ならなかった。私たちのデータは、この複雑なPFAS混合物にはかなり低いPFOA含有量が含まれていましたが、おそらくPFOSや他の多くのPFASの存在が原因で、PFOAのみによって誘発された変化と同様にC57BL / 6マウスに変化を誘発したことを示しています。5および10mg PFOS + PFOA / kgは、平均して15%減少しました。女性の体重に違いはありませんでした。平均相対肝臓重量は、男性で50%~200%、女性で37.5%~193%増加し、肝臓のペルオキシソーム増殖は、両性のすべての用量で2~12倍に増加しました。抗原特異的抗体産生は、すべての用量で平均して男性で13%、女性で12.4%抑制されました。脾臓の細胞性とリンパ球の亜集団は、どちらの性別でも用量によって異ならなかった。私たちのデータは、この複雑なPFAS混合物にはかなり低いPFOA含有量が含まれていましたが、おそらくPFOSや他の多くのPFASの存在が原因で、PFOAのみによって誘発された変化と同様にC57BL / 6マウスに変化を誘発したことを示しています。5および10mg PFOS + PFOA / kgは、平均して15%減少しました。女性の体重に違いはありませんでした。平均相対肝臓重量は、男性で50%~200%、女性で37.5%~193%増加し、肝臓のペルオキシソーム増殖は、男女のすべての用量で2~12倍に増加しました。抗原特異的抗体産生は、すべての用量で平均して男性で13%、女性で12.4%抑制されました。脾臓の細胞性とリンパ球の亜集団は、どちらの性別でも用量によって異ならなかった。私たちのデータは、この複雑なPFAS混合物にはかなり低いPFOA含有量が含まれていましたが、おそらくPFOSや他の多くのPFASの存在が原因で、PFOAのみによって誘発された変化と同様にC57BL / 6マウスに変化を誘発したことを示しています。女性の5%~193%および肝臓のペルオキシソーム増殖は、雌雄のすべての用量で2~12倍増加しました。抗原特異的抗体産生は、すべての用量で平均して男性で13%、女性で12.4%抑制されました。脾臓の細胞性とリンパ球の亜集団は、どちらの性別でも用量によって異ならなかった。私たちのデータは、この複雑なPFAS混合物にはかなり低いPFOA含有量が含まれていましたが、おそらくPFOSや他の多くのPFASの存在が原因で、PFOAのみによって誘発された変化と同様にC57BL / 6マウスに変化を誘発したことを示しています。女性の5%~193%および肝臓のペルオキシソーム増殖は、雌雄のすべての用量で

て男性で13%、女性で12.4%抑制されました。脾臓の細胞性とリンパ球の亜集団は、どちらの性別でも用量によって異ならなかった。私たちのデータは、この複雑なPFAS混合物にはかなり低いPFOA含有量が含まれていましたが、おそらくPFOSや他の多くのPFASの存在が原因で、PFOAのみによって誘発された変化と同様にC57BL/6マウスに変化を誘発したことを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

## HLA DRB1 \* 15 : 01-DQB1 \* 06 : 02-制限されたヒトCD4 + T細胞はアモキシシリン-ペプチド付加物で選択的に活性化されます

[Arun Tailor](#)、[Xiaoli Meng](#)、[Kareena Adair](#)、[John Farrell](#)、[James C Waddington](#)

...

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、115~126ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa128>

### 概要 ▲

アモキシシリン-クラブラン酸塩は、特異体質薬物誘発性肝障害

(DILI) の最も一般的な原因です。薬物特異的CD4 + T細胞は、免疫病因を示唆するDILIの患者で検出されています。さらに、ヒト白血球抗原 (HLA) DRB1 \* 15 : 01-DQB1 \* 06 : 02ハプロタイプを含む遺伝的関連が感受性に影響を及ぼします。アモキシシリンは、リジン残基と結合することにより、T細胞を活性化すると仮定されているタンパク質付加物を形成します。ただし、そのような付加物の役割は説明されていません。この研究は、(1) アモキシシリン修飾HLA-DRB1 \* 15 : 01-DQB1 \* 06 : 02結合ペプチドがDILI患者のT細胞を選択的に活性化するかどうかを調査し、(2) それぞれの抗原に対するT細胞応答の性質を定義することを目的としています。構造。アモキシシリンが2~6位に結合するためのリジン残基とHLA-DRB1 \* 15のアンカーを持つペプチド : 01-DQB1 \* 06 : 02ハプロタイプが設計されました。アモキシシリン修飾ペプチドは、患者の末梢血単核細胞で培養する前に、質量分析によって特徴づけられました。次に、T細胞クローンを、アモキシシリン、非修飾およびアモキシシリン修飾ペプチド、および構造変異体を用いて特異性についてテストしました。アモキシシリン修飾KP-2およびKP-3ペプチド特異的CD4 + クローンは、インターフェロンガンマ (IFN- $\gamma$ )、インターロイキン (IL) -10、パーフォリンおよび/またはIL-17 / IL-22を用量依存的に増殖および分泌しまし

の交差反応性は示されませんでした。T細胞応答はHLAクラスII制限され、アモキシシリン修飾ペプチドはHLA-DRB1 \* 15 : 01および/またはDQB1 \* 06 : 02に選択的に結合しました。結論として、

[記事を見る](#) [補足データ](#)

オルトフタルアルデヒドへの以前の曝露は、塩化ジデシルジメチルアンモニウムに対するIgE媒介免疫反応を増強する：アレルギー性疾患を相乗的に増強するための2つの一般的に使用される抗菌薬の可能性

ヒラリー・L・シェーン、エワ・ルコムスカ、リサ・ウェザリー、レイチェル・バウア、ステイシー・E・アンダーソン

*Toxicological Sciences*, 第178巻, 第1号, 2020年11月, 127~137ページ,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa112>

#### 概要 ▲

医療従事者は、一般の人々と比較してアレルギー性疾患の発生率が高く、さまざまな高レベルの消毒剤にさらされています。これらの薬剤への曝露はアレルギー性疾患に関連していますが、疫学と動物研究の間の発見は、免疫学的メカニズムに関してしばしば矛盾します。したがって、代表的なIgE媒介増感剤（オルトフタルアルデヒド[OPA]）への以前の曝露は、代表的なT細胞媒介感作物質（塩化ジデシルジメチルアンモニウム[DDAC]）に対する免疫応答を変化させると仮定しました。ここでは、BALB/cマウスをOPA（0.5%）に3日間局所暴露し、休息させた後、DDAC（0.0625%、0.125%、0.25%）に14日間局所暴露しました。同時曝露は、流入領域リンパ節（dLN）細胞の表現型の変化をもたらしました。DDACのみで処理されたマウスと比較して、CD8 + T細胞の頻度が減少し、B細胞の頻度と数が増加しました。同時曝露されたマウスは、dLNの有意な変化を含むTh2応答も増強しました。Il4（増加）、B細胞活性化（増加）、CD8 + T細胞活性化（減少）、および局所および全身IgE産生（増加）。OPAの前にマウスをDDACに曝露した場合、これらの変化は観察されませんでした。OPAのみへの曝露は、皮膚の2型自然リンパ球の活性化の増加、流入領域リンパ節B細胞の頻度と活性化の増加、および2型サイトカインのレベルの増加によって示されるTh2スキューを示します。これらの発見は、OPAによって誘発された免疫環境がDDACに対する反応を変化させ、IgEを介した免疫反応を増加させる可能性があることを示唆しています。このデータは、消毒剤に関する疫学研究と実験室研究の間の不一

洞察を提供する可能性があります。

[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

A/Jマウスを用いた18か月のシステム毒性試験における候補改変リスクタバコ製品THS2.2からのエアロゾルへの曝露の呼吸器への影響 

ビヨルン・ティッツ、アラン・下水道、カルスタ・ルエッティッチ、イー・ツィン・ウォン、エマニュエル・ゲジ...

*Toxicological Sciences*, 第178巻、第1号、2020年11月、138~158ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa132>

### 概要 ▲

禁煙は、喫煙関連疾患のリスクを減らすための最も効果的な手段です。ただし、害の少ない製品（リスク修正タバコ製品[MRTP]）に切り替えることは、そうでなければ喫煙を続ける成人喫煙者のリスクを減らすのに役立つ代替手段となる可能性があります。A/Jマウスを対象とした18か月の慢性発がん性/毒性試験（OECDテストガイドライン453）で、加熱式たばこ原理に基づくMRTP候補であるタバコ加熱システム2.2（THS 2.2）のエアロゾルを評価しました。3R4Fタバコの煙（CS）付き。毒性および疾患に関連するメカニズムを把握するために、標準的な毒物学のエンドポイントを詳細なシステム毒物学分析で補完しました。私たちの出版シリーズのこの部分では、気道（鼻、喉頭、および肺）に対する頂端および分子曝露の影響の統合的評価について報告します。気道全体で、3R4F CS曝露後の炎症反応（例、鼻の抗菌ペプチド反応）に変化が見られ、酸化反応と生体異物反応が共有されていました。3R4F CSと比較して、THS 2.2エアロゾルは、鼻および喉頭上皮の適応組織変化、肺の炎症および気腫性変化など、気道組織学に及ぼす影響ははるかに少ない。分子変化の統合分析により、炎症、酸化ストレス応答、異種生物代謝などの毒物学および疾患関連の分子プロセスに対する3R4FCSよりもTHS2.2エアロゾルの影響が大幅に低いことが確認されました。要約すれば、

[記事を見る](#) [補足データ](#)

リアノジン受容体タイプ2：ジクロロジフェニルトリクロロエタンおよびジクロロジフェニルジクロロエチレンを介した心毒性の分子標的

キム・M・チュオン、ウェイ・フェン、アイザック・N・ペサ

*Toxicological Sciences*, 第178巻、第1号、2020年11月、159~172ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa139>

### 概要 ▲

ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) とその代謝物であるジクロロジフェニル-ジクロロエチレン (DDE) は、環境中に遍在しており、心血管疾患に関連しています。研究の大部分は高血圧に焦点を当てています。DDxが心臓組織上の分子標的と相互作用して心臓機能に直接影響を与えることができるかどうかを調査する研究は不足しています。したがって、*o*、*p'*-DDT、*p*、*p'*-DDT、*o*、*p'*-DDE、または *p*、*p'*-DDE (DDx、総称して) がヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞の機能を直接変更できるかどうかを調査しました (hiPSC-CMのCa<sup>2+</sup>ダイナミクスに対する効果を評価することにより、hiPSC-CM)。DDx (0.1–10 μM) はhiPSC-CMの同期Ca<sup>2+</sup>に影響を及ぼしました*p*、*p'*-DDTおよび*p*、*p'*-DDEもCa<sup>2+</sup>貯蔵を減少させる、濃度依存的な方法での振動周波数。野生型マウスリアノジン受容体2型

(RyR2) の発現を誘導する抗生物質選択下で培養されたHEK-RyR2細胞は、DDxが心筋興奮に重要なタンパク質であるRyR2との関与を通じてhiPSC-CMs Ca<sup>2+</sup>ダイナミクスを変化させるかどうかをさらに調査するために使用されます-収縮結合 (ECC)。10 μM DDxによる急性治療では、HEK293-RyR2でCa<sup>2+</sup>放出を誘導できませんでしたが、DDx (0.1–10 μM) で12時間または24時間前処理すると、チャレンジしたHEK-RyR2細胞の筋小胞体Ca<sup>2+</sup>貯蔵が大幅に減少しました。カフェイン (1 mM)、RyRアゴニスト。 [<sup>3</sup>H]マウス心臓RyR2ホモジネートを使用したリアノジン結合分析により、すべてのDDx異性体 (10 μM) がRyR2と直接結合して、オープン (リーク) 確認を支持できるのに対し、DDT異性体 (10 μM) のみが適度に (≤10%) SERCA2a活性を阻害した。データは、DDxがRyR2機能とCa<sup>2+</sup>ダイナミクスを損なうメカニズムを通じて、心拍数を増加させ、ヒト心筋細胞のCa<sup>2+</sup>貯蔵を枯渇させることを示しています。

### 影響ステートメント

RyR2とのDDT / DDEの相互作用は、心筋細胞のCa<sup>2+</sup>ダイナミクスを変化させ、曝露に関連する心血管系の有害な結果に寄与する可能性が

[記事を見る](#) [補足データ](#)

## 神経毒物学

LncRNA NR\_030777は、Zfp326およびCpne5を調節することにより、パラコートによって誘発される神経毒性を軽減します 

Hongyu Yang、Qingxia Lin、Nengzhou Chen、Zhou Song Luo、Chunyan Zheng ..

..

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、173~188ページ、  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa121>

### 概要 ▲

パラコート (PQ) は、農業生産で広く使用されている除草剤です。神経変性障害を引き起こす可能性のある環境毒物として特定されています。パーキンソン病 (PD) は、高齢者に発生する中枢神経系の変性疾患です。PDの主な危険因子には遺伝的および環境変数が含まれますが、その特定のメカニズムはまだよく理解されていません。新たな証拠は、長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) がPDにおいて重要な役割を果たすことを示唆しています。LncRNANR\_030777の全長は2208bpで、種間で高度に保存されています。RNAプロファイリングは、PQ誘発神経毒性時にlncRNANR\_030777発現の有意な変化を示しました。ただし、PQの開発におけるlncRNANR\_030777の機能的関連性についてはほとんど知られていません。この研究では、PQ誘発神経毒性におけるlncRNANR\_030777の重要な保護的役割を発見しました。NR\_030777の発現は、PQによって誘発される活性酸素種のレベルの上昇と相関しています。さらに、NR\_030777の活性化された発現は、Zfp326およびCopine 5の発現を調節することにより、神経毒性を軽減します。lncRNANR\_030777は、PQなどの環境毒物によって誘発される神経毒性において重要な保護的役割を果たします。この研究は、PDなどのPQ誘発性神経変性疾患の予防と治療の潜在的な標的と見なされるlncRNAの典型的な事例として役立つ可能性があります。lncRNA NR\_030777は、PQなどの環境毒物によって誘発される神経毒性において重要な保護的役割を果たしていることを報告します。この研究は、PDなどのPQ誘発性神経変性疾患の予防と治療の潜在的な標的と見なされるlncRNAの典型的な事例として役立つ可能性があります。

神経毒性において重要な保護的役割を果たしていることを報告します。この研究は、PDなどのPQ誘発性神経変性疾患の予防と治療の潜在的な標的と見なされるlncRNAの典型的な事例として役立つ可能性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

## 臓器特異的毒性学

*in vitro*での筋細胞分化及びインスリン反応の新興ビスフェノールの影響

Jiongjie Jing、Yong Pu、Almudena Veiga-Lopez、Lihua Lyu

*Toxicological Sciences*、第178巻、第1号、2020年11月、189～200ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa130>

### 概要 ▲

ビスフェノールは、人間が遍在的にさらされている内分泌かく乱化学物質です。出生前のビスフェノールA曝露は、インスリン抵抗性につながる可能性があります。ただし、ビスフェノールS (BPS) やビスフェノールF (BPF) など、他の新しいビスフェノールの代謝効果はあまり理解されていません。骨格筋はインスリン標的組織の中で最大であるため、この研究の目的は、骨格筋細胞の細胞毒性、増殖、筋原性分化、およびインスリン応答性に対する2つの新たなビスフェノール (BPSおよびBPF) の影響を評価することでした。C2C12マウスおよびL6ラット筋芽細胞株で用量反応アプローチを使用してこれをテストしました。結果は、C2C12マウス筋芽細胞がL6ラット筋芽細胞と比較してビスフェノールに対してより感受性が高いことを示しました。両方の細胞株において、ビスフェノールAはより細胞毒性が高く、BPFとBPSがそれに続いた。 $10^{-4}$  Mの用量と、 $10^{-10}$  Mを超える用量のBPFまたはBPSのいずれかに曝露した後、融合指数が増加しました。BPSおよびBPFへの曝露も、p-AKT (Thr) およびp-GSK-3 $\beta$ のベースライン発現を減少させましたが、mTORやグルコーストランスポーターなどの下流エフェクター-4。結論として、非細胞毒性用量では、BPSおよびBPFは筋芽細胞の増殖、分化を変化させ、インスリン受容体シグナル伝達経路の初期エフェクターを部分的に調節することができます。ただし、ここで評価されたBPSまたはBPFの短期曝露は、インスリン反応性の障害を引き起こしません。

## 規制科学、リスク評価、および意思決定

### 特徴

抽出テストを活用して、物理ベースのモデルを使用して高分子医療機器の浸出物への患者の曝露を予測します 📄

Paul Turner、Robert M Elder、Keaton Nahan、Anne Talley、Saloni Shah ...

Toxicological Sciences、第178巻、第1号、2020年11月、201～211ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa140>

### 概要 ▲

高分子医療機器コンポーネントからの化学成分の放出に関連する毒物学的懸念に対処するために、動物実験の代わりに毒物学的リスク評価アプローチがますます使用されています。これらのアプローチは現在、これらの成分への患者の曝露を推定するために攻撃的な環境での *in vitro* 抽出試験に依存していますが、試験結果の臨床的関連性はしばしばあいまいです。物理学に基づく物質移動モデルは、抽出試験の結果を解釈して、より臨床的に関連性のある曝露推定値を提供するためのフレームワークを提供できます。ただし、モデルには、拡散などのシステム固有の材料特性が必要です ( $D$ ) および分配係数 ( $K$ )、抽出条件のアプリオリに確立されます。高密度ポリエチレンと4つの異なる添加剤で構成されるシステムを使用して、ヘキサンとイソプロピルアルコールでの標準的な抽出テストを通じてこれらの特性を定量化できることを示します。の値  $D$  そして  $K$  この方法で導き出されたものは、これらの量の理論的予測と一致していました。これらの結果に基づいて、抽出データを活用して物理ベースの曝露モデルをパラメータ化することの課題と利点の両方について説明します。私たちの観察は、このアプローチを単一の抽出測定に適用することによって提供される臨床的に関連するがまだ保守的な被ばく線量推定値は、典型的な積極的な抽出条件下で測定されるよりも100倍以上低くなる可能性があることを示唆しています。ただし、フレームワークを日常的に適用するには、 $D$  そして  $K$  より広範な抽出テストデータの集約と分析、および/またはこれらの量を予測するための理論的および計算モデリングの取り組みの進歩を通じて、デバイス関連システム用に確立する必要があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)



## すべての問題

毒物学について

編集委員会

ポリシー

著者のガイドライン

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

# Toxicological Sciences

オンラインISSN1096-0929

ISSN1096-6080を印刷

Copyright©2020Society of Toxicology

私たちに関しては

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

アフィリエイト

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&E trial