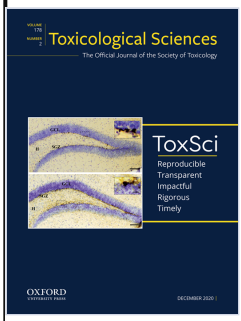
問題を閲覧する

年 2020

問題 178巻、2号、2020年12月、213〜405ページ

ボリュームで閲覧



178巻、2号
2020年12月
表紙画像

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

<前

178巻、2号、2020年12月

TOXPOINT

ToxPoint：マルチオミクスを使用して電子タバコの研究と病気の病因の間のギャップを埋める

Oyemwenosa N Avenbuan、Catherine B Klein、Judith T Zelikoff

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、213〜214ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa141

エキス ▲

青年および若年成人の間での電子タバコ（E-cigs）およびその他の電子ニコチンデリバリーデバイスの商品化と急上昇する人気は、魅力の増加を促進する新しいデザインとデバイス機能をもたらしました（Murthy、2017年）。E-cigsは、ニコチンの有無にかかわらず、プロピレングリコール、植物性グリセリン、香料の液体混合物をエアロゾル化する電池式のデバイスです。現在、8000以上のフレーバーを持つ約250のE-cigブランドが米国で利用可能です。E-cigsの起源は、伝

Google Translation | AEC Trial

統的な喫煙習慣を減らす手段として部分的に説明することができます（Kaur *et al*。、2018）。関連するE-cigVapingの出現...

記事を見る

批判的レビュー

ゼブラフィッシュのアリール炭化水素受容体の機能的役割のレビュー

Prarthana Shankar、Subham Dasgupta、Mark E Hahn、Robyn L Tanguay

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、215〜238ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa143

概要 ▲

過去20年間で、ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）は、すべての真正後生動物に見られる重要なリガンド活性化受容体であるアリール炭化水素受容体（AHR）によって媒介される分子シグナル伝達イベントを解明するための恒星モデルとして登場しました。ゼブラフィッシュには3つのAHR（AHR1a、AHR1b、およびAHR2）があり、研究により、ゼブラフィッシュAHRの内因性機能と毒物学的機能の両方の多様性が実証されています。この現代的なレビューでは、最初にゼブラフィッシュ*ahr*の進化に焦点を当てます遺伝子、および発達および成体の発現を含む受容体の特徴、それらの内因性および誘導性の役割、およびホモロジーモデリング研究から予測されるリガンド。次に、複数のライフステージ（初期および成人）にわたる広範囲のAHRリガンドの毒性を確認し、それらのトランスクリプトームおよびエピジェネティックな作用メカニズムについて説明し、AHRと他のシグナル伝達経路との間の既知の相互作用について報告します。この記事では、ゼブラフィッシュをモデルとして幅広く使用し、さまざまな分子技術を組み合わせることで、複雑なAHR経路の理解を深める有望な研究を要約します。研究の多くは、開発中のAHR2の機能とTCDD（2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*）のメカニズムに焦点を当てています。-ダイオキシン）毒性、AHR1aとAHR1bの機械的役割、およびさまざまなAHRリガンドの毒性の多様なモードの両方の理解におけるかなりの知識のギャップに対処する必要性を示しています。

記事を見る

Google translation | AEC Trial

発生毒性学および生殖毒性学

ビスフェノールAFとビスフェノールFは、ニワトリ胚の精巣にビスフェノールAと同様の女性化効果を誘発します

アンナメンター、MimmiWänn、ビョルンBrunström、マリア・ヨンソン、アンナ・マットソン

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、239〜250ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa152

概要 ▲

プラスチック成分のビスフェノールA（BPA）は、さまざまな実験動物種の生殖器官の発達を損ないます。鳥では、影響は他の異種エストロゲンによって引き起こされるものと同様です。その内分泌かく乱作用のために、BPAは多くの用途で他のビスフェノールに置き換えられています。ニワトリ胚モデルを使用して、BPAの代替品であるビスフェノールAF（BPAF）、ビスフェノールF（BPF）、およびビスフェノールS（BPS）が、BPAによって誘発されるものと同様の生殖器官の発達に対する効果を誘発できるかどうかを調査しました。胚は卵内で暴露された胚の4日目（E4）からビヒクル、2.1、21、210、および520 nmol / g卵のBPAF、または210 nmol / g卵のBPA、BPF、またはBPSまで、胚の19日目に解剖した。BPAと同様、BPAFおよびBPFは精巣の女性化を誘発し、例えば、左精巣における精巣サイズの非対称性および卵巣様皮質として現れた。BPSグループでは、19日目に生存していた男性が少なすぎて、精巣の発達への影響を評価できませんでした。卵巣やミュラー管への治療による影響は見られませんでした。BPAFおよびBPSは胆嚢体細胞指数を増加させ、BPAF、BPFおよびBPSは胚死亡率の増加を引き起こしました。BPAFの全体的な最小毒性量は、死亡率の増加、胆嚢体細胞指数の増加、および精巣の雌性化のさまざまな兆候に基づいて、210 nmol / g卵でした。この研究は、BPAがBPAF、BPF、BPSは胚毒性があり、ニワトリ胚にエストロゲン様作用を誘発するのにBPAFが少なくともBPAと同じくらい強力であることを示唆しています。私たちの結果は、これらのビスフェノールはBPAの安全な代替品ではないという考えを支持しています。

記事を見る　補足データ

有機リン系エステル難燃剤および可塑剤である*tert*-ブチルフェニルジフェニルホスフェートへの曝露は、マウスの肢芽培養におけるヘッジホッグシグナル伝達を変化させる

Google Translation Trial

ハンヤン、バーバラFヘイルズ

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、251〜263ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa145

概要 ▲

有機リン酸エステルは、ポリ臭化ジフェニルエーテルの段階的廃止以来、難燃剤として広く使用されるようになりました。以前、我々は、*tert*-ブチルフェニルジフェニルホスフェート（BPDP）などのいくつかの有機リン酸エステルが、それらが置き換えた主要なポリ臭化ジフェニルエーテルの1つである2,2 '、4、4'-テトラブロモジフェニルエーテル。ここでは、トランスクリプトームアプローチを使用して、発達中の四肢におけるBPDPの作用機序を解明しました。妊娠13日目のCD1マウス胚から収集した肢芽を、ビヒクル、1μM、または10μMのBPDPの存在下で3時間または24時間培養しました。RNAシーケンシング分析により、1 μM BPDPに24時間曝露すると、*Ihh*を含む5つの転写産物の発現が増加することが明らかになりました。、および*Gli1*、*Ptch1*、*Ptch2*、およびヘッジホッグ（Hh）シグナル伝達の他のターゲットを含む他の14を減少させました。経路分析は、Hhシグナル伝達の阻害を予測しました。Hhシグナル伝達活性の減衰はより早く始まり、10 μMBPDPへの曝露後にさらに大きくなりました。この経路は軟骨内骨化を支配する調節ネットワークの一部であるため、既知のHhアゴニストであるプルモルファミンを使用して、軟骨内骨化に対するBPDPの悪影響に対するHhシグナル伝達阻害の寄与を決定しました。四肢をプルモルファミンと同時処理すると、主要な転写因子である*Runx2*の発現は回復しませんでしたが、BPDP曝露によって誘発された軟骨テンプレートの有害な形態学的変化が救われました。および*Sp7*、レベルを制御します。これらのデータは、環境化学物質への曝露に対して脆弱な発達上重要な経路としてのHhシグナル伝達を強調しています。

記事を見る　補足データ

特徴

CD-1マウスの妊娠中のCd曝露は、成体の雌の子孫に性特異的な肝インスリン非感受性、肥満、およびメタボリックシンドロームを誘発する

Thomas W Jackson、Garret L Ryherd、Chris M Scheibly、Aubrey L Sasser、TC Guillette .. ..

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、264〜280ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa154

Google Translation / AMC Trial

概要 ▲

有毒金属への発達上の曝露が肥満および心血管疾患や2型糖尿病を含む肥満関連の病的状態のリスクを高めるという説得力のある証拠があります。発達のCd曝露は、その後の人生で、男性の肥満のリスクを増加させるという仮説を調べるために、そして女性のCD-1マウスは、母性500 ppbでの$CdCl_2$に曝露されたヒトの妊娠同等期間（妊娠0日から生後10日[GD0-PND10]）の飲料水中。代謝破壊、脂肪肝、およびメタボリックシンドロームの特徴的な指標は、出生前から成人期まで評価されました。母体の血中Cdレベルは、ヒトの妊娠コホートで観察されたものと同様であり、Cdは成人の子孫では検出されませんでした。ばく露が母動物または妊娠関連の結果に及ぼす影響は観察されなかった。ブドウ糖およびインスリン負荷試験の結果は、Cd曝露がPND42の子孫のブドウ糖恒常性を損なうことを明らかにしました。循環トリグリセリドと脂肪肝の曝露に関連した増加は、女性でのみ明らかでした。PND120までに、Cdに曝露された女性は、曝露されていない対照の女性よりも30％重く、性腺周囲脂肪が700％多かった。脂質異常症、脂肪症の証拠はありませんでした、Cdに曝露された雄の子孫の体重増加の増加も肥満の増加もありません。PND1、PND21、およびPND42の肝トランスクリプトーム分析により、レチノイン酸シグナル伝達の有意な早期破壊および成人女性の肝インスリン感受性と一致するインスリン受容体シグナル伝達の変化を伴う、酸化ストレスおよびミトコンドリア機能障害の女性特異的増加の証拠が明らかになりました。500 ppb$CdCl_2$への曝露に起因する観察された脂肪症およびメタボリックシンドロームのような表現型 PND42は、成人女性の肝臓のインスリン感受性と一致するレチノイン酸シグナル伝達の有意な早期破壊とインスリン受容体シグナル伝達の変化を伴う、酸化ストレスとミトコンドリア機能障害の女性特有の増加の証拠を明らかにしました。500 ppb$CdCl_2$への曝露に起因する観察された脂肪症およびメタボリックシンドロームのような表現型 PND42は、成人女性の肝臓のインスリン感受性と一致するレチノイン酸シグナル伝達の有意な早期破壊とインスリン受容体シグナル伝達の変化を伴う、酸化ストレスとミトコンドリア機能障害の女性特有の増加の証拠を明らかにしました。500 ppb$CdCl_2$への曝露に起因する観察された脂肪症およびメタボリックシンドロームのような表現型ヒトの妊娠に相当する出生前および周産期の発達期間中は、Cdが性特異的な遅延性肥満原として発達的に作用することを示しています。

記事を見る　補足データ

Google Translation | AGC Trial

新たなテクノロジー、方法、モデル

特徴

代謝酵素プラットフォームのアルギン酸固定化は、代謝能力を備えたエストロゲン受容体トランス活性化アッセイを改造します

Chad Deisenroth、Danica E DeGroot、Todd Zurlinden、Andrew Eicher、James McCord ..。

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、281〜301ページ、https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa147

概要 ▲

US EPA内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムは、ToxCast / Tox21ハイスループットスクリーニング（HTS）プログラム全体のデータを利用して、潜在的な内分泌活性物質の生物学的影響を評価します。*invitro*での使用に対する潜在的な制限規制上の意思決定におけるアッセイデータは、生体異物の代謝プロセスをカバーしていないことです。肝組織と末梢組織の両方の代謝により、親化合物よりも高い活性を示す代謝物（生物活性化）または特定の生物学的標的に対して不活性な代謝物（生物不活性化）が生成される可能性があります。HTSアッセイでスクリーニングされた、推定内分泌活性物質と他の化学物質の両方の生物学的影響データの解釈は、人の健康への潜在的な危険を予測する際の不確実性を減らすための生体異物代謝能力の追加から恩恵を受ける可能性があります。この研究の目的は、既存のHTSアッセイを肝代謝で改良するアプローチを開発することでした。代謝酵素のアルギン酸固定化（AIME）プラットフォームは、96ウェルペグリッドに取り付けられたアルギン酸ミクロスフェアに肝臓のS9画分をカプセル化します。フェーズIシトクロムP450酵素の参照基質のパネル全体の機能特性は、予想される代謝物の蓄積を伴う基質の枯渇を明らかにしました。VM7Lucエストロゲン受容体トランス活性化アッセイにおけるAIME法の性能は、以前にエストロゲン受容体が活性または不活性であると同定された代謝物を生成する15の参照化学物質と48の試験化学物質にわたって評価されました。結果は、偽陽性および偽陰性の標的アッセイ効果の同定、代謝依存性生物活性に基づくハザードの再優先順位付け、および強化のためのAIME法の適用の有用性を示しています。VM7Lucエストロゲン受容体トランス活性化アッセイにおけるAIME法の性能は、以前にエストロゲン受容体が活性または不活性であると同定された代謝物を生成する15の参照化学物質と48の試験化学物質にわたって評価されました。結果は、偽陽性および偽陰性の標的ア

Google Translation | AI Trial

ッセイ効果の同定、代謝依存性生物活性に基づくハザードの優先順位付け、および強化のためのAIME法の適用の有用性を示しています。VM7Lucエストロゲン受容体トランス活性化アッセイにおけるAIME法の性能は、以前にエストロゲン受容体が活性または不活性であると同定された代謝物を生成する15の参照化学物質と48の試験化学物質にわたって評価されました。結果は、偽陽性および偽陰性の標的アッセイ効果の同定、代謝依存性生物活性に基づくハザードの再優先順位付け、および強化のためのAIME法の適用の有用性を示しています。生体内で一致げっ歯類子宮肥大バイオアッセイと。AIME代謝法の統合は、将来の生化学的および細胞ベースのHTSアプリケーションに役立つ可能性があります。

記事を見る

内分泌毒性学

ウサギ冠状動脈平滑筋細胞における電位依存性K^+チャネルのイミプラミンによる阻害

ジンRyeolアン、ミ禅ソ、喜ソクジュン、Ryeonホ、ミンジ・カング ...

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、302〜310ページ、https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa149

概要 ▲

三環系抗うつ薬であるイミプラミンは、うつ病性障害の治療に使用されます。ただし、血管のイオンチャネルに対するイミプラミンの効果は不明です。したがって、パッチクランプ法を使用して、新たに単離したウサギ冠状動脈平滑筋細胞の電位依存性K^+（Kv）チャネルに対するイミプラミンの効果を調べました。Kvチャネルは、IC_{50}を使用して、濃度依存的にイミプラミンによって阻害されました。5.55±1.24μMの値と0.73±0.1のヒル係数。イミプラミンの適用は、定常状態の活性化曲線を正の方向にシフトさせ、イミプラミンによって誘発されたＫｖチャネルの阻害が、チャネルの電圧センサーに影響を与えることによって媒介されたことを示している。Kvチャネルの不活性化からの回復時定数は、イミプラミンの存在下で増加しました。さらに、（1または2 Hzの）トレインパルスの適用は、イミプラミンによって誘発されるKvチャネルの抑制を徐々に増強し、イミプラミンの抑制効果が使用（状態）に依存することを示唆しています。イミプラミンによるKv電流阻害の大きさは、第1、第2、および第3の脱分極パル

Google Translation | AEC Trial

スの間で類似していた。これらの結果は、イミプラミンによって誘発されるKvチャネルの阻害が主に閉じた状態で起こることを示しています。イミプラミンを介したKvチャネルの阻害は、Kv2.1またはKv7チャネルではなく、Kv1.5チャネルに関連していました。イミプラミンによるKvチャネルの阻害は血管収縮を引き起こした。これらの結果から、イミプラミンは、それ自体の機能に関係なく、それらのゲーティング特性を変化させることにより、濃度および使用（閉状態）に依存する方法で血管Kvチャネルを阻害すると結論付けます。

記事を見る　補足データ

環境毒性学

パーフルオロオクタンスルホン酸とパーフルオロヘキサンスルホン酸は、食餌誘発性肥満のマウスモデルにおける血中リピドームと肝プロテオームを変化させる

Marisa Pfohl、Lishann Ingram、Emily Marques、Adam Auclair、Benjamin Barlock ...。

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、311〜324ページ、https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa148

概要 ▲

パーフルオロアルキル物質（PFAS）は、生きている世界に浸透した環境毒物のファミリーを表しています。この研究では、食事とPFASの相互作用、およびパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）とパーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）が肝プロテオームと血中脂質プロファイルに及ぼす影響を調査します。オスのC57BL / 6Jマウスには、低脂肪食（脂肪から10.5％kcal）または高脂肪（脂肪から58％kcal）の高炭水化物（42 g / l）食を与え、飼料にPFOSまたはPFHxSを含めたものと含まないもの（0.0003％wt / wt）で29週間。脂質の結果と肝臓の機械的経路を調査するために、脂質、プロテオミクス、および遺伝子発現プロファイルが決定されました。高脂肪高炭水化物食の投与により、PFOSとPFHxSは脂質代謝と酸化ストレスに関与する標的の肝臓での発現を増加させました。血の中で、PFOSおよびPFHxSは、血清ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、プラスモゲン、スフィンゴミエリン、およびトリグリセリドを変化させました。さらに、酸化脂質種は、PFOSおよびPFHxSで処理されたマウスの血中リピドームに富んでいた。これらのデータは、PFOSと

Google Translation | AGC Trial

PFHxSが、おそらく脂質代謝の調節不全と酸化ストレスを誘発することによって、食事によって誘発される代謝性および炎症性疾患のリスクを高めるという仮説を支持しています。

記事を見る　補足データ

遺伝的および後成的毒性学

ダイオキシンは、心筋細胞の成熟を支配する遺伝子の動的なDNAメチル化パターンを破壊します

Matthew de Gannes、Chia-I Ko、Xiang Zhang、Jacek Biesiada、Liang Niu ..。

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、ページ325〜337、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa153

概要 ▲

世界有数の先天性心疾患（CHD）は、心臓が多様な生理学的および病態生理学的状態に適応するときに、心臓の発達中の遺伝的要因と環境要因の間の複雑な相互作用に起因する可能性が高い、ほとんど未知の病因を持っています。これらの中で重要なのは、DNAメチル化の動的変化によって支配される心筋細胞の発達と出生後の成熟の調節です。私たちの研究室からの以前の研究は、環境毒物テトラクロロジベンゾ-*p*への曝露が-ダイオキシン（TCDD）は、心臓の発達と機能に関与するいくつかの分子ネットワークを破壊します。心臓のTCDDによって引き起こされる破壊が心筋細胞のDNAメチル化と遺伝子発現パターンの変化に起因するという仮説を検証するために、心筋細胞特異的*Nkx2*-の制御下でプロマイシン耐性選択マーカーを発現する安定したマウス胚性幹細胞株を確立しました。 *5*プロモーター。ピューロマイシンの存在下でのこれらの細胞の分化は、心筋細胞特異的マーカーの大きなスイートの発現を誘導します。これらの心筋細胞における遺伝子発現およびDNAメチル化に対するTCDD処理の結果を評価するために、TCDDの存在下でトランスクリプトームおよびメチローム分析を行いました。ビヒクルで維持されている対照心筋細胞とは異なり、TCDD処理心筋細胞は広範な遺伝子発現変化を示し、111個の遺伝子における差次的RNA発現とDNAメチル化の間に有意な相関があり、その多くは心血管の発達と機能を調節する経路の重要な要素です。私たちの調査結果は、CHDに寄与する可能性のある発生TCDD曝露後の遺伝的メカニズムとエピジェネティックなメカニズムの間の複雑な相互作用の解明に向けた重要な手がかりを提供します。

Google Translation | AEC Trial

記事を見る　補足データ

多重特異性トランスポーターの遺伝子多型は、コロンビアの職人による小規模の金採掘コミュニティにおける水銀腎毒性を軽減します

ルスヘレナ・サンチェス・ロドリゲス、オルガ・マルセラメディナ・ペレス、フェルナンド・ゴンサレスRondonの、ジョヴァンナリンコン・クルス、リンダ・ロシャ・ムニョス ...

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、338〜346ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa142

概要 ▲

職人による小規模の金採掘では、水銀（Hg）蒸気への職業的曝露は、腎臓を含むいくつかの臓器への有害な影響に関連しています。我々は以前に、Hgに職業的に曝露されたコロンビア人の腎臓機能が正常であるにもかかわらず、曝露されていない人と比較して、血中および尿中のHgレベルが有意に増加したことを報告しました。これらのグループのHg曝露による腎毒性の病因における、トランスポーター溶質担体（*SLC*; rs4149170およびrs4149182）およびATP結合カセット（*ABC*；rs1202169およびrs1885301）をコードする主要遺伝子の4つの遺伝的変異の寄与を評価しました。回帰分析を実施して、血中および尿中のHg濃度と*SLC*および*ABC*との関連を決定しました。281人のコロンビア人の多型（Hgに曝露された160人と曝露されていない121人）。我々は、濃縮見出さ*ABCB1*曝露群における対立遺伝子rs1202169-Tを（P = 0.011、OR = 2.05; 95%CI = 1.18から3.58）非露光群と比較しました。我々はまた、のキャリアことが見出さ*SLC22A8* rs4149182-Gと*ABCB1* rs1202169-T対立遺伝子は非キャリアよりも水銀の高い尿クリアランス速度を有していた（β = 0.13、P = 0.04）、のキャリアに対し、*SLC22A6* rs4149170-A及び*ABCB1* rs1202169-C対立遺伝子推定糸球体濾過率（β = -84.96、p = .040）およびベータ-2-ミクログロブリン（β = 743.38、p <.001）。我々の結果は、ことを示唆している*ABCB1* rs1202169ととの相互作用*SLC22A8*のrs4149182及び*SLC22A6*のrs4149170は、無機水銀の腎近位尿細管細胞の蓄積を制御することにより、水銀の腎毒性を軽減することができます。これは、Hgに関連する腎臓毒性のリスクと、Hgが豊富な環境への適応を支援するための遺伝的選択を推定するのに役立ちます。

記事を見る

Google Translation | ASC Trial

神経毒物学

デルタメトリン曝露は、成体の海馬神経新生を阻害し、マウスの学習と記憶の障害を引き起こします

ムハンマドMホセイン、アブデルマジッドベルカディ、サラアルハダッド、ジェイソンRリチャードソン

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、347〜357ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa144

概要 ▲

学習と記憶の欠陥は、しばしば海馬の神経新生の破壊に関連しており、これは、前駆細胞の増殖、生存、移動、成熟ニューロンへの分化など、多くのプロセスによって調節されています。最近の研究は、海馬の歯状回（DG）の成人生まれのニューロンが、既存のニューロン回路に機能的に統合され、海馬に依存する学習と記憶に寄与することを示しています。ここでは、比較的短期間のデルタメトリン曝露（3 mg / kgを3日ごとに1か月間）が成体の海馬神経新生を阻害し、マウスの学習と記憶の障害を引き起こすことを示しています。海馬に依存する認知機能は、2つの独立した海馬に依存する行動テスト、新しい物体認識タスクとモリス水迷路を使用して評価されました。我々は、デルタメトリンで治療されたマウスが、水迷路における新規の物体認識および学習と記憶に深刻な欠陥を示すことを発見した。デルタメトリン曝露は、海馬のDGのブロモデオキシウリジン（BrdU）陽性細胞（39％）とKi67 +細胞（47％）を有意に減少させ、細胞増殖の減少を示しています。さらに、デルタメトリン処理マウスは、ネスチン発現神経前駆細胞の44％の減少と、初期の神経分化マーカーであるダブルコルチン（DCX）の発現の38％の減少を示しました。さらに、デルタメトリンに曝露されたマウスは、DG内の顆粒細胞の総数の25％の減少を示しました。これらの発見は、デルタメトリンへの比較的短期間の曝露が、学習と記憶の障害に関連する海馬の神経新生に重大な欠陥を引き起こすことを示しています。

記事を見る　補足データ

臓器特異的毒性学

硫黄マスタードの吸入後のラットにおける進行性の肺損傷、炎症、および線維症

Google Translation | AJC Trial

Rama Malaviya、Elena V Abramova、Raymond C Rancourt、Vasanthi R Sunil、Marta Napierala ..。

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、ページ358〜374、https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa150

概要 ▲

硫黄マスタード（SM）の吸入は、線維症に進行する人間の衰弱性の肺損傷を引き起こします。ここでは、人間で観察された気道の病理学的変化と平行するSM毒性のラットモデルを開発しました。SM蒸気吸入は、暴露から3日以内に気道に用量（0.2–0.6 mg / kg）関連の損傷を引き起こした。0.4〜0.6 mg / kgで、近位細気管支の潰瘍形成、浮腫、炎症が観察され、肺胞領域に炎症細胞を含むタンパク性滲出液が観察されました。時間経過研究は、病理学的反応が二相性であることを明らかにした。したがって、SM後3日で観察された変化は、7〜16日で減少しました。これに続いて、28日目に、上皮壊死および遠位細気管支の過形成、肺胞壁の肥厚など、より強力な異常が発生しました。肥大した空胞化マクロファージ、および間質性線維症。組織病理学的変化は、気管支肺胞洗浄（BAL）細胞およびタンパク質含有量の二相性増加、および増殖細胞核抗原発現と相関していた。終末糖化産物（RAGE）、高移動度グループボックスタンパク質（HMGB）-1、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-9の炎症誘発性タンパク質受容体も、界面活性剤タンパク質D（SP）とともに、SM吸入後に二相性に増加しました。-D）。腫瘍壊死因子（TNF）-αおよび誘導型一酸化窒素シンターゼ（iNOS）、マスタード肺毒性に関与する炎症性タンパク質、および炎症誘発性/線維化促進性タンパク質であるガレクチン（Gal）-3は、肺胞マクロファージおよび細気管支領域で3でアップレギュレートされました。そしてSM後28日。肺の炎症性変化は酸化ストレスと関連していた、ヘムオキシゲナーゼ（HO）-1の発現増加に反映されます。これらのデータは、ラットとヒトの吸入SMに対する同様の病理学的反応を示しており、このげっ歯類モデルを機械的研究および毒性を軽減するための有効な治療法の特定に使用できることを示唆しています。

記事を見る　補足データ

タバコの煙への曝露はラットの結晶性シリカ誘発肺毒性を悪化させた

Tina M Sager、Christina M Umbright、Gul Mehnaz Mustafa、Naveena Yanamala、Howard D Leonard ..。

Google Translation | AGC Trial

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、ページ375〜390、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa146

概要 ▲

喫煙は、癌や珪肺症を含むシリカ曝露に対する肺の反応を変える可能性があります。それにもかかわらず、結晶性シリカ（CS）曝露に対する肺の反応に対するタバコの煙（TS）への曝露の正確な役割と、その根底にあるメカニズムをさらに解明する必要があります。本研究の目的は、CS曝露に対する肺の反応に対するTSの役割とその根底にあるメカニズムを決定することでした。オスのフィッシャー344匹のラットが空気に吸入によって暴露した、CS（15ミリグラム/ M ^{3}、6時間/日、5日）、TS（80ミリグラム/メートル^3、3時間/日、週二回、6ヶ月）、またはCS（15ミリグラム/ m ^{3}、6時間/日、5日間）TS続いた（80mg / m ^{3}、3時間/日、週2回、6か月）。最初の暴露開始から6ヶ月と3週間後にラットを安楽死させ、肺反応を評価した。シリカ曝露は、肺の組織学的変化、好中球浸潤の増強、乳酸デヒドロゲナーゼレベルの増加、酸化剤産生の増強、およびサイトカインレベルの増加によって証明されるように、重大な肺毒性をもたらしました。TS曝露だけでは、これらの毒性パラメーターに最小限の影響しかありませんでした。ただし、TSとCSへの複合曝露は、TSまたはCS曝露のみと比較して、肺反応を悪化させた。肺における全体的な遺伝子発現の変化は、肺毒性の重症度と相関していた。遺伝子発現データのバイオインフォマティクス分析は、機能、経路、検出された肺毒性と相関するCS曝露への反応に関連するネットワーク。まとめると、我々のデータは、TS曝露によるCS誘発性肺毒性の悪化と、悪化した毒性の根底にある分子メカニズムを示した。

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

*InVitro*ヒトモデルを使用した集団全体の心毒性ハザードおよびリスク特性評価のためのベイズ法

Alexander D Blanchette、Sarah D Burnett、Fabian A Grimm、Ivan Rusyn、Weihsueh A Chiu

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、391〜403ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa151

概要 ▲

Google Translation | AEC Trial

ヒト人工多能性幹細胞（iPSC）由来の心筋細胞は、潜在的な化学的危険性をテストするための確立されたモデルです。毒物力学的感受性の個体間変動も*invitro*で実証されています; ただし、人口全体の変動性の定量的特性は完全に調査されていません。人口ベースのiPSC由来心筋細胞モデルとベイズ濃度応答モデリングを組み合わせることにより、このギャップに対処する方法を開発しようとしました。54の医薬品と82の環境化学物質を含む合計136の化合物が、43人の非罹患ヒトのiPSC由来心筋細胞でテストされました。階層ベイズ集団濃度応答モデリングは、心筋細胞の機能または生存率を反映する5つの表現型に対して実施されました。毒物力学的変動性は、化学的および表現型固有の変動性因子の導出を通じて定量化されました。トキシコキネティクスモデルは確率的に使用されたインビトロ-to- *in vivo*で医薬品の人口全体の安全マージンと環境化学物質の曝露マージンを導き出すための外挿。医薬品は、すべての表現型にわたって活性があることがわかりました。テストされた環境化学物質の半分以上が、少なくとも1つの表現型、最も一般的には陽性変時作用で活性を示しました。機能的表現型の毒性力学的変動係数の推定値は、細胞生存率の推定値よりも大きく、通常、一般的に想定されるデフォルトの約3を超えていました。しかし、人口曝露の推定に基づく環境化学物質の曝露マージンは、一般に1000を超えました。敏感な亜集団に対してさえ、それらが現在の一般的な集団曝露でほとんどリスクをもたらさないことを示唆している。全体として、この研究は、ハイスループットで人口ベースの*invitro-insilico*モデルを使用して心毒性リスクの毒物動態学的集団変動を特徴づけることができます。

記事を見る　補足データ

コリジェンダ

正誤表：「遺伝毒性試験のためのヒトチトクロームP450を発現するTK6由来細胞の開発と応用」

Xilin Li、Si Chen、Xiaoqing Guo、Qiangen Wu、Ji-Eun Seo ...。

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、404ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa100

エキス ▲

Google translation AEO Trial

見落としのため、KLウィットの資金援助はこの原稿の資金調達セクションに含まれていませんでした。したがって、この作業は、国立衛生研究所、国立環境衛生科学研究所によって部分的にサポートされていることに注意する必要があります。

記事を見る

正誤表：「コバルト化合物のバイオ溶出、バイオアベイラビリティ、および毒性は相関している」

Ruth Danzeisen、David Lee Williams、Vanessa Viegas、Michael Dourson、Steven Verberckmoes .. ..

Toxicological Sciences、第178巻、第2号、2020年12月、405ページ、
https：//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa119

エキス ▲

Toxicological Sciences、174（2）、2020、311–325、doi：10.1093 / toxsci / kfz249

この記事の最初の出版物には、次のエラーがありました。

記事を見る

目次

すべての問題

オンラインISSN1096-0929
ISSN1096-6080を印刷

Google Translation | AEC Trial

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
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 | AEC Trial