

問題を開覧する

年 2021年

問題 179巻、1号、2021年1月、1～146ページ

[ボリウムで閲覧](#)



179巻、1号

2021年1月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#) [へ次へ>](#)

179巻、1号、2021年1月

TOXPOINT

ToxPoint：アミロイドベースの生体材料に対する規制上の考え方の必要性 

[Ashwani K Thakur](#)、[Nabodita Sinha](#)

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、1～2ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa156>

[エキス](#) ▲

アミロイド線維沈着につながるタンパク質の誤った折り畳みは、30を超えるヒトおよびいくつかの動物のアミロイド疾患の原因です

(Westermarck et al.、2018)。アミロイド線維の形成は、タンパク質の特性だけではありません。最近、フェニルアラニンなどのいくつかの小さな代謝物がアミロイド様原線維を生成することが示され、代謝障害に関連しています (Wei et al.、2017)。ほとんどのアミロイドは病原性ですが、真核生物と原核生物の両方が、さまざまな生理学

的プロセスに機能的なアミロイドを利用しています (Jackson and Hewitt, 2017)。別の方向では、手がかりを取る...

[記事を見る](#)

現代のレビュー

発作をパネル化できますか？ 

[Ruth Roberts](#)、[Simon Authier](#)、[R Daniel Mellon](#)、[Michael Morton](#)、[Ikuro Suzuki](#) ..

..

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、3～13ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa167](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa167)

概要 ▲

発作の責任は、創薬と開発における減少の重要な原因であり続け、競争力の喪失、遅延、およびコストの増加につながります。現在の検出方法は、震えやその他の異常な動きなどの臨床試験をサポートすることを目的とした*invivo*研究で行われた観察に依存しています。これらの兆候は見落とされたり、誤解されたりする可能性があります。したがって、薬物誘発性発作の確実な確認には、追跡脳波研究が必要です。インビボで進歩があった動物の動きを記録および分析する自動ビデオシステムを使用した発作の検出。それにもかかわらず、潜在的な新薬を製造する医薬品化学者のためのオプションがある一方で、発見の早い段階で責任を排除するために使用できる発作リスクを早期に予測することが望ましいでしょう。心臓の有害事象による消耗は、定期的な早期スクリーニングの恩恵を受けています。同様のアプローチを使用して、発作による消耗を減らすことができますか？具体的には、微小電極アレイを使用して、幹細胞由来ニューロンの潜在的な発作性シグナルを検出することができます。さらに、神経細胞の電位依存性およびリガンド依存性イオンチャネル、GPCR、およびトランスポーターが発作に関与していることを示す明確な証拠があります。ストレスまたは炎症の状態での周囲のグリア細胞との相互作用も、ニューロンのイオンチャネル機能を調節する可能性があります。発作予測の課題に追加します。開発の機会を評価するのはタイムリーです発作を予測するイオンチャネルアッセイのパネルにリンクされた発作の*invitro*評価。設計段階で構造活性相関に影響を与え、発作促進状態に関連すると予測される化合物を排除することを目的としています。

[記事を見る](#)

バイオマーカー

環境汚染物質（BDE-47、TBBPA、およびBPS）への初期の曝露は、成体雄マウスの糞便微生物叢に持続的な変化をもたらしました 

Matthew V Gomez、Moumita Dutta、Alexander Suvorov、Xiaojian Shi、Haiwei Gu ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、14～30ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa161>

概要 ▲

腸内細菌叢は、毒物学的反応において極めて重要な役割を果たしています。ヒトの健康に関連する3つの毒物（BDE-47、テトラブロモビスフェノール[TBBPA]、ビスフェノールS [BPS]）への母親の曝露が、組成と代謝物レベル（胆汁酸[BA]と短鎖脂肪酸[SCFA]）成人の子犬の腸内微生物の。CD-1マウス母動物は、妊娠期間から1日1回、ビヒクル（コーン油、10 ml / kg）、BDE-47（0.2 mg / kg）、TBBPA（0.2 mg / kg）、またはBPS（0.2 mg / kg）に経口暴露された。8日目から授乳の終わり（生後21日目）。16S rRNAシーケンスとターゲットメタボロミクスは、20週齢の成人男性の糞便で実施されました（n = 14 - 23 / グループ）。宿主遺伝子発現とBAレベルは肝臓で定量化されました。BPSは、TBBPAおよびBDE-47（QIIME）と比較して、糞便微生物叢のベータ多様性に最も顕著な影響を及ぼしました。73の分類群は、少なくとも1つの化学物質によって永続的に変更され、12の分類群は、すべての化学物質によって一般的に規制されていました（そのほとんどは、クロストリジウム属からのものであり、減少しました）。最も明確な微生物のバイオマーカーがあつたS24-7 BDE-47について、*Rikenellaceae* TBBPAのため、およびラクトバシラスBPS（LefSe）の場合。微生物経路のシフトへのコミュニティ全体の貢献は、FishTacoを使用して予測されました。FishTacoの予測と一致して、BDE-47は12 α ヒドロキシル化経路内の糞便および肝臓のBAを持続的に増加させ、肝臓のBA合成酵素Cyp7a1によるアップレギュレーションに対応します。糞便BAは、TBBPAおよびBPS（液体クロマトグラフィー-質量分析）によっても持続的にアップレギュレートされました。TBBPAはプロピオン酸とコハク酸を増加させましたが、BPSは酢酸を減少させました（ガスクロマトグラフィー-質量分析）。炎症性サイトカインと酸化ストレスセンサーの標的遺伝子（Nqo1）の肝臓でのダウンレギュレーション、およびG6Pdxの減少（脂質異常症につなが

る)の一般的な傾向がありました。結論として、これらの毒物への母親の曝露は、腸-肝臓軸を持続的に変更しました、

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臨床および翻訳毒性学

特徴

次世代シーケンシングを使用したケトコナゾール誘発性肝障害の翻訳マイクロRNAバイオマーカー候補の同定 

[Dongying Li](#)、[Bridgett Knox](#)、[Binsheng Gong](#)、[Si Chen](#)、[Lei Guo](#) ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、31~43ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa162>

概要 ▲

薬物誘発性肝障害 (DILI) は、急性肝不全の主な原因です。DILIの早期発見には、信頼性の高い翻訳バイオマーカーが必要です。マイクロRNA (miRNA) は、潜在的なDILIバイオマーカーの新しいクラスとして広く注目されています。ただし、アセトアミノフェン以外のDILI薬がmiRNAの発現にどのように影響するか、またはどのmiRNAがヒトの有用なバイオマーカーとして役立つかは不明です。古典的なヘパトキシンであるケトコナゾール (KCZ) を選択して、*in vivo*、*in vitro*で統合されたワークフローの概念実証として、DILIのmiRNAバイオマーカーを研究しました。、およびバイオインフォマティクス分析。miRNAシーケンスを使用して、KCZで処理したラットの肝臓のmiRNA発現を複数の用量と期間で調べ、その結果を肝臓組織学などの従来のDILIバイオマーカーと相関させました。rno-miR-34a-5p、rno-miR-331-3p、rno-miR-15b-3p、およびrno-miR-676の有意な調節不全は、KCZ誘発性損傷を伴うラット肝臓の表現型である細胞質空胞化と関連していた。これは、血清肝トランスアミナーゼ (ALT およびAST) の上昇に先行していました。ラットとヒトの間で、miR-34a-5p、miR-331-3p、およびmiR-15b-3pは同一の配列で進化的に保存されていましたが、miR-676は73%の配列類似性を示しました。定量PCRを使用して、hsa-miR-34a-5p、hsa-miR-331-3p、およびhsa-miR-15b-3pは、100 μM KCZ (細胞毒性を誘発する濃度) で処理したHepaRG細胞の培地で有意に上昇しました。さらに、遺伝子ターゲットング、ターゲット機能、およびmiRNA /ターゲットの進化的保存についてmiRNA候補をコンピューターで特徴付けました。結論

として、miR-34a-5p、miR-331-3p、およびmiR-15b-3pを、計算毒性学研究に適用可能なワークフローを使用して、KCZ誘発性肝障害を早期に検出するための翻訳バイオマーカー候補として特定しました。

[記事を見る](#)

内分泌毒性学

アセトアミノフェンは、ヒト胎盤JEG-3細胞におけるステロイド産生関連遺伝子の発現とエストラジオールレベルを調節します 

Kezia A Addo、Niharika Palakodety、Rebecca C Fry

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、44～52ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa160>

概要 ▲

アセトアミノフェンは、妊娠中の痛みと発熱の管理に推奨される唯一の薬です。しかし、研究では、子宮内アセトアミノフェンと後年の神経認知障害との関連が報告されています。さらに、アセトアミノフェンは、正常な胎児の発育に重要なホルモンを変化させる内分泌かく乱特性を持っていることが示されています。胎盤は胎児の発育のためのホルモンを産生する内分泌器官であるため、子宮内の根底にあるメカニズムを解明しようとする試みはすべてアセトアミノフェンと出産の結果も胎盤に焦点を当てる必要があります。本研究は、胎盤JEG-3細胞におけるmRNA発現、タンパク質発現、およびホルモン合成に対するアセトアミノフェンの効果を調べることを目的としています。分析は、ステロイド産生とアセトアミノフェン代謝に関与する遺伝子、および核内受容体と輸送体として知られている役割を持つ遺伝子に焦点を当てました。結果は、高濃度で、アセトアミノフェンがアロマターゼ（CYP19A1）および1型3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD3B1）の遺伝子発現を減少させ、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD17B1）の発現を増加させたことを強調しています。）。さらに、高濃度のアセトアミノフェンもアロマターゼ（CYP19A1）のタンパク質発現を低下させました。これらの効果は、エストラジオール分泌の有意な用量依存的減少を伴っていました。エストラジオールは、発達中の胎児の生殖器官と脳の発達に重要な役割を果たしています。この研究は、アセトアミノフェンが妊娠中のホル

モン調節を妨げる可能性を強調し、胎児の発育中のアセトアミノフェンの内分泌かく乱活性を理解することを目的とした追加の研究の必要性を強調しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

環境毒性学

ミクロシスチン-LRはFOXO1リン酸化を介してNLRP3インフラマソーム活性化を誘導し、肝細胞でインターロイキン-1 β 分泌とピロトーシスを引き起こします 

Yali Zhang、Peipei Zhu、Xiaofeng Wu、Tianli Yuan、Zhangyao Su ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、53～69ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa159](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa159)

概要 ▲

淡水に存在する最も一般的で毒性のあるミクロシスチン (MC) であるミクロシスチン-LR (MC-LR) は、人間の健康、特に肝毒性に重大な脅威をもたらします。最近の証拠は、NLRP3インフラマソームがカスペーゼ-1を活性化してインターロイキン-1 β (IL-1 β) 分泌を促進することにより、肝障害において重要な役割を果たしていることを明らかにしています。この研究では、MC-LR誘発マウス肝臓炎症性損傷におけるNLRP3インフラマソーム活性化の可能な役割を調査しました。強制経口投与によりマウスに投与されたMC-LRは主に肝臓に蓄積し、NLRP3インフラマソームの活性化と成熟IL-1 β の産生を誘導することがわかりました。さらに、NLRP3インフラマソーム関連タンパク質のレベルとMC-LR処理AML-12細胞におけるピロトーシスの割合の増加を観察しました。また、マウスにおけるNLRP3の阻害は、MC-LRによって誘発されるIL-1 β 産生を弱めることを発見しました。これは、MC-LRによって誘発される肝臓の炎症性損傷におけるNLRP3の重要な役割を示しています。さらに、プロテインホスファターゼ2A

(PP2A) 阻害による、AKTを介した過剰リン酸化によるFOXO1の阻害が、MC-LRによるNLRP3の発現に必要であることを発見しました。一緒に取られて、私たちの生体内でと*in vitro*での調査結果NLRP3のインフラマソームの活性化、PP2Aの阻害を介しFOXO1のAKT媒介過剰リン酸化の結果は、MC-LR-肝炎症性損傷で重要な役割を果たしているモデルを提案を通じてIL-1 β の分泌とpyroptoticを細胞死。

[記事を見る](#)

タバコ関連の曝露はCirc_0035266をアップレギュレートして、ヒト気管支上皮細胞の炎症反応を悪化させます 

Qiuhan Hua、Yufei Liu、Meizhen Li、Yingnan Chen、Qinqin Diao ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、70～83ページ、[https :
//doi.org/10.1093/toxsci/kfaa163](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa163)

概要 ▲

タバコのタバコの煙に含まれる最も発がん性のある化学物質の1つは、4-（メチルニトロソアミノ）-1-（3-ピリジル）-1-ブタノン（NNK）であり、さまざまながんの病因に関連していることが確認されています。タバコの煙のもう1つの生物学的に活性な成分であるリポ多糖（LPS）は、慢性肺炎によるNNK誘発性肺腫瘍形成を促進する危険因子です。炎症反応は多くの腫瘍の発生に重要な役割を果たしますが、炎症に対するNNK + LPSのメカニズムに関する知識は現在限られています。ここでは、人間の気管支上皮細胞（BEAS-2B）におけるNNK + LPSの炎症効果を調査し、環状RNA（circRNAs）によって媒介される根本的なメカニズムを調査しました。新規のcircRNA、circ_0035266を特定しました。これは、NNK + LPSによって誘導されるBEAS-2B細胞で強くアップレギュレートされ、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン（IL）-6およびIL-8の分泌を調節することにより、NNK + LPSに対する炎症反応を増強しました。具体的には、circ_0035266ノックダウンはNNK + LPS誘発性炎症反応を軽減しましたが、circ_0035266の過剰発現は逆の効果がありました。さらに、デュアルルシフェラーゼレポーターと蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）アッセイは、circ_0035266が細胞質内で直接miR-181d-5pに結合することを確認しました。qRT-PCR、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイ、およびウエスタンブロット分析により、DDX3X（DDX3）がmiR-181d-5pの下流標的であり、DDX3Xの発現レベルがcirc_0035266によって調節されることが示されました。これらの結果は、circ_0035266がmiR-181d-5pの競合する内因性RNAとして機能し、BEAS-2B細胞におけるNNK + LPS誘発性炎症反応の調節に関与するDDX3X発現を調節することを示唆しました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

遺伝的および後成的毒性学

PCB126曝露により、AHR活性化に関連する転写産物のm6ARNA修飾の変化が明らかになりました

Neelakanteswar Aluru、Sibel I Karchner

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、84〜94ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa158>

概要 ▲

タンパク質、DNA、およびRNA部分の化学修飾は、遺伝子発現の調節に重要な役割を果たします。新たな証拠は、RNA修飾（エピトランスクリプトミクス）が基本的な生物学的プロセスにおいて実質的な役割を果たしていることを示唆しています。mRNAおよび非コードRNAで最も一般的な修飾の一つであるN⁶-メチルアデノシン（m6A）。mRNAのサブセットでは、m6A部位は、終止コドンの近く、3'UTR、およびエクソン内で優先的に濃縮されており、選択的スプライシングや遺伝子発現など、mRNAのプロセッシングと機能の調節における重要な役割を示唆しています。m6Aの変更に対する環境化学物質への曝露の影響についてはほとんど知られていない。一般的に発生する環境汚染物質の多くは遺伝子発現プロファイルを変化させ、生理学的プロセスに有害な影響を与えるため、遺伝子調節のこの重要な層に対する曝露の影響を理解することが重要です。したがって、この研究の目的は、環境に関連するダイオキシン様PCBであるPCB126への発生的曝露がm6Aメチル化パターンに及ぼす急性影響を特徴づけることでした。ゼブラフィッシュの胚を受精後72時間から6時間PCB126に曝露し、メチル化RNA免疫沈降とそれに続くシーケンシング（MeRIP-seq）を使用してm6ARNAのプロファイルを作成しました。私たちの分析では、DMSOサンプルとPCB126サンプルでそれぞれ117と217 m6Aのピークが明らかになりました（誤検出率5%）。ピークの大部分は、3'UTRおよび終止コドンの周囲に優先的に位置していました。統計分析により、15m6Aでマークされた転写産物がPCB126曝露によって特異的にメチル化されることが明らかになりました。これらには、AHRアゴニストによって活性化されることが知られている転写物が含まれます（例、ピークの大部分は、3'UTRおよび終止コドンの周囲に優先的に位置していました。統計分析により、15m6Aでマークされた転写産物がPCB126曝露によって特異的にメチル化されることが明らかになりました。これらには、AHRアゴニスト

によって活性化されることが知られている転写物が含まれます（例、*ahrta*、*tiparp*、*nfe2l2b*）、および通常の開発に重要なその他の要素（*vfg*、*cebpd*、*sned1*）。これらの結果は、ダイオキシン様PCBなどの環境化学物質がm6Aレベルを変化させることによって発生遺伝子の発現パターンに影響を与える可能性があることを示唆しています。m6Aレベルの曝露に関連する変化の機能的結果を理解するには、さらなる研究が必要です。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

免疫毒性学

特徴

薬物誘発性肝障害に光を当てる：トルバプタンとヒドロキシ酪酸代謝物による薬物未投与のヒトドナーからのT細胞の活性化



Sean Hammond、Andrew Gibson、Kanoot Jaruthamsophon、Sharin Roth、Merrie Mosedale ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、95～107ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa157>

概要 ▲

トルバプタンへの曝露は、常染色体優性多発性嚢胞腎の患者のごく一部で肝障害の重大なリスクと関連しています。トルバプタン治療開始後3～18か月の肝障害の発症の遅延が観察され、再チャレンジ後の症状の急速な再発は、適応免疫攻撃を示しています。この研究は、*invitro*細胞培養プラットフォームを使用してトルバプタンの固有の免疫原性と薬物特異的T細胞活性化の経路を評価することを目的としています。トルバプタン（*n* = 7）、オキシ酪酸（DM-4103、*n* = 1）およびヒドロキシ酪酸（DM-4107、*n* = 18）代謝物特異的T細胞クローンは、トルバプタンナイーブな健康なドナー末梢血単核細胞から生成されました。トルバプタンおよびDM-4103T細胞クローンもDM-4107で活性化できましたが、DM-4107で最初にプライミングされたT細胞クローンはこの化合物に非常に特異的でした。ほぼすべてのT細胞クローンの特徴的なサイトカインプロファイル（IFN- γ 、IL-13、グランザイムB、およびパーフォリン）が同定されました。機構的には、化合物特異的T細胞クローンの活性化は可溶性薬物の存在に依存しており、薬物曝露から4時間以内に発生する可能性があり、古典的なハプテンメカニズムは除外されました。ただし、抗原処理依存性薬物の提示は、多くのT

細胞クローンで示されました。まとめると、これらのデータは、トルバプタン関連の肝障害が肝臓への適応免疫攻撃に起因する可能性があることを示しています。

[記事を見る](#)

混合物毒性学

InVitro生物活性および多環芳香族炭化水素濃度データを使用した環境サンプルのリスク特性評価 

[Zunwei Chen](#)、[Dillon Lloyd](#)、[Yi-Hui Zhou](#)、[Weihsueh A Chiu](#)、[Fred A Wright](#)...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、108～120ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa166](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa166)

概要 ▲

有害化学物質への環境曝露を評価する方法は、主に個々の化学物質の定量化に焦点を合わせてきましたが、化学物質は混合物で発生することが多く、従来のリスク特性評価フレームワークに課題を提示します。定義された地理的領域のサンプリングサイトは、サンプリングされていないサイトの推定値を提供するツールとしての空間補間を使用して、化学汚染物質を特徴付ける機会を提供します。同時に、*in vitro*生物活性測定の使用は、迅速なリスクベースの決定に有益であることが示されています。この研究では、*invitro*で測定しました多環芳香族炭化水素（PAH）汚染物質が氾濫していることが知られている住宅地で、テキサス州のハリケーンハービーに関連して洪水直後に収集された39の表層土壌サンプルの生物活性。生物活性データは、人工多能性幹細胞由来の肝細胞、心筋細胞、ニューロン、内皮細胞、およびヒト臍帯静脈内皮細胞など、5つのヒト細胞タイプにおける多くの機能および毒性アッセイからのものでした。これらのサンプル中のPAHの濃度に関するデータも利用可能であり、データソースの組み合わせは、PAH成分と生物活性の共同空間変動を評価するユニークな機会を提供しました。PAH汚染物質のサブセットと細胞ベースの表現型の空間的相関の重要な証拠が見つかりました。加えて、細胞ベースの生物活性データを使用して、いくつかのPAH汚染物質の環境濃度、および全体的なPAHの要約と癌のリスクを予測できることを示します。この研究の影響は、バイオアッセイをPAHの濃度に固定することにより、細胞ベースのプロファイリングを環境サンプルの迅速なハザードスクリーニングに使用できることの実証にあります。この作業は、関心領域の

特定と生物活性データに基づく直接的な定量的リスク特性評価の段階を設定し、それによって、対象となる化学モニタリングから見逃される可能性のある成分に光を当てることにより、従来の個々の化学分析に重要な補足を提供します。この研究の影響は、バイオアッセイをPAHの濃度に固定することにより、細胞ベースのプロファイリングを環境サンプルの迅速なハザードスクリーニングに使用できることの実証にあります。この作業は、関心領域の特定と生物活性データに基づく直接的な定量的リスク特性評価の段階を設定し、それによって、対象となる化学モニタリングから見逃される可能性のある成分に光を当てることにより、従来の個々の化学分析に重要な補足を提供します。この研究の影響は、バイオアッセイをPAHの濃度に固定することにより、細胞ベースのプロファイリングを環境サンプルの迅速なハザードスクリーニングに使用できることの実証にあります。この作業は、関心領域の特定と生物活性データに基づく直接的な定量的リスク特性評価の段階を設定し、それによって、対象となる化学モニタリングから見逃される可能性のある成分に光を当てることにより、従来の個々の化学分析に重要な補足を提供します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臓器特異的毒性学

吸入されたオゾンへの妊娠初期の曝露は、母体の子宮動脈と心臓機能を損なう 

マーカス・ガルシア、ラウル・サラザール、トーマス・ウィルソン、セリータ・ルーカス、ガイ・エイバート...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、121~134ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa164>

概要 ▲

オゾン (O_3) などの大気汚染物質への曝露は、妊娠性高血圧、子癇前症、周産期心筋症の発生率の上昇など、妊娠の悪影響と関連しています。ただし、この関連付けの基になるメカニズムは不明なままです。我々は、初期の胎盤形成中の O_3 曝露は、後期の曝露と比較して、曝露された母動物の満期でより多くの心血管系への悪影響をもたらすと仮定した。妊娠中のSpragueDawleyラットは、ろ過された空気 (FA) または O_3 のいずれかに曝露されました (4時間)。(0.3または1.0 ppm) 妊娠日 (GD) 10またはGD20のいずれかで、縦断的機能評価お

よび分子エンドポイントが満期に実施されます。GD10で暴露すると、LEDに胎盤転写減少を含むヒト子癇前症、内のマーカーと一致していた用語での変更MMP10と増加したCD36、FZD1、およびCOL1A1。O₃暴露は、妊娠初期と妊娠後期の両方で、子癇前症の既知のドライバーである母体循環可溶性FMS様チロシンキナーゼ-1 (sFlt-1) の有意な増加を誘発しました。そうでない場合には、露光に0.3 ppmでのO₃ GD10では、子宮動脈抵抗指数の上昇、心拍出量と1回拍出量の減少など、GD20に暴露された母動物では明らかではなかったいくつかの後期心血管転帰が母動物にもたらされました。母体の心臓におけるGD10O₃暴露プロテオミクスプロファイルは、代謝とミトコンドリア機能に不可欠な役割を持つタンパク質の減少を特徴としますが、ホスホプロテオミクスの変化は心筋症反応に関与する経路と一致していました。このように、発展途上の胎盤は、吸入O₃の間接的な目標であるO₃によって誘導され得ると全身の母体心血管異常、妊娠の特定のウィンドウで暴露。

記事を見る 補足データ

タングステンはネズミの骨の性特異的破骨細胞分化を増加させる 

Hsiang Chou、Michael P Grant、Alicia M Bolt、Cynthia Guilbert、Dany Plourde ...

Toxicological Sciences、第179巻、第1号、2021年1月、135～146ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfaa165](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa165)

概要 ▲

タングステンは天然に存在する金属であり、産業や医療機器でますます使用されており、新たな環境汚染物質としてラベル付けされています。多くの金属と同様に、タングステンは骨に蓄積します。私たちの以前のデータは、タングステンが骨芽細胞、骨形成細胞の分化を減少させることを示しています。ここでは、骨吸収で機能する破骨細胞の分化に対するタングステンの影響を調査しました。雌マウスではなく雄マウスでタングステンに経口暴露した後、大腿骨の海綿骨で破骨細胞数の有意な上昇が観察されました。タングステンが破骨細胞数を増加させるメカニズムを調査するために、*invitro*で利用しましたマウスの初代および細胞株の破骨細胞前モデル。タングステンは細胞外マトリックスタンパク質であるビトロネクチンへの破骨細胞の接着を変化さ

せませんでした。タングステンがRANKLによる酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 陽性単核破骨細胞への分化を促進することを観察しました。重要なことに、タングステンだけでは、分化や多核TRAP陽性破骨細胞の数に影響はありませんでした。強化されたRANKL誘導分化は、分化した破骨細胞マーカー*Nfatc1*、*Acp5*、および*Ctsk*の遺伝子発現の増加と相関していました。タングステンはRANK表面受容体の発現を変化させませんでした、その下流のシグナル伝達を調節しました。タングステンとRANKLの同時曝露は、持続的な正のp38シグナル伝達をもたらしました。これらの発見は、タングステンが性特異的な破骨細胞の分化を促進することを示しており、骨芽細胞形成の減少に関する以前の発見とともに、タングステンが骨の恒常性のモジュレーターであることを示しています。

[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©2021Society of Toxicology

[私たちに關しては](#)

[接続する](#)

[お問い合わせ](#)[メーリングリストに参加する](#)[キャリア](#)[OUPblog](#)[助けて](#)[ツイッター](#)[アクセスと購入](#)[フェイスブック](#)[権利と許可](#)[YouTube](#)[オープンアクセス](#)[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、世界中で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](#)