

問題を参照する

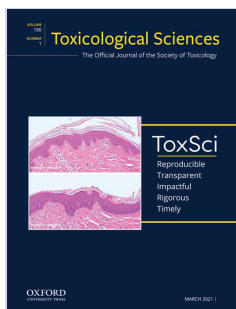
年

2021

発行

第180号、2021年3月195

[ボリウム別にブラウズ](#)



ボリウム 180、問題 1

2021年3月

[カバー画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< 前の](#) [次 >](#)

第180巻、2021年3月1号

バイオマーカー

注目

薬物誘発腎障害の尿中miRNAバイオマーカーとその腎内
部位特異性 [6](#)

ブライアン・N・コーリー, ハイドウン・エリンガー=ジーゲルバウアー,
マイケル・タケット, フランク・J・シムティス, アリソン・H・ハリル...

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 1-16,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa181>

[要約](#) ▲

薬物による腎障害(DIKI)は、薬剤開発と臨床実践の両方において大きな関心事です。ヘンレと収集ダクト(CD)のループに糸球体損傷とより遠位腎損傷のバイオマーカーのための満たされていない必要性があります。組織または病理特異的DIKIを反映した尿マイクロRNA(miRNA)パターンを同定し、特徴付けるためのクロスラボプログラムを実施した。全体的な目標は、尿中の

タンパク質腎臓バイオマーカーによって提供される情報を補完することができるDIKIのmiRNAバイオマーカー候補を提案することであった。ラットは、異なるネフロンセグメントに傷害を引き起こす腎中毒物質で治療された:糸球体、近頭管状、ヘンレおよびCDのループの厚い上昇肢(TAL)。メタ分析は、miR-192-5pを潜在的な近位尿細管特異的な尿中miRNA候補として同定した。この結果は、miR-192-5p発現が近位管管内で富化されたことを示すレーザー捕捉微小解剖ネフロンセグメントで得られたデータによって支持された。miR-221-3pおよびmiR-222-3pを含む差別的miRNAは、腎臓における発現局在に従ってTALと近位細管毒性物質で治療されたラットから尿中に増加した。尿中miR-210-3pは、TAL毒性物質による治療時に最大40倍に増加し、TALおよび/またはCD近位尿細管を含むレーザー捕捉マイクロディセクションサンプルでも濃縮された。miR-23a-3pは糸球体で濃縮され、糸球体毒性物質であるドキシソルビシンで治療されたラットから尿中に増加したが、他のネフロンセグメントに影響を与える毒性物質では増加しなかった。これらの結果をまとめて、特定のネフロン領域から供給される尿中miRNAパネルが腎臓における毒性物質誘発病変の病理を識別するのに有用であり、それによって、産業、臨床、および規制の使用に対するDIKIバイオマーカー開発ニーズに寄与することを示唆している。

記事
の補足データを
表示

バイオトランスフォーメーション、毒素、薬物動態

トリメトプリム誘発皮膚発疹と肝臓損傷のメカニズムの調査 8

ヤンシャン・カオ, アーサン・バイラム, アリソン・ジー, ミン・リュウ, ジャック・ウエトレヒト

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 17-25,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa182>

要約 ▲

トリメトプリム(TMP)による皮膚発疹および肝臓損傷は、反応性代謝産物の形成を伴う可能性が高い。ネビラピン誘発性皮膚発疹に類似し、1つの可能な反応性代謝産物は、TMPの代謝産物である α -ヒドロキシTMPの硫酸共役である。我々はこの硫酸塩

を合成し、それがインビトロのタンパク質と反応することを発見した。我々は、**TMP**抗血清を産生し、**TMP**処理ラットの肝臓における**TMP**の共有結合を発見した。しかし、 α -ヒドロキシ**TMP**はヒトスルホトランスフェラーゼの基質ではなく、**TMP**処理ラットの皮膚における共有結合を検出できなかったことがわかりました。硫酸塩に比べて反応性は低い、 α -ヒドロキシ**TMP**は、インビトロで肝臓および皮膚タンパク質に共有結合することが判明した。肝臓タンパク質に対する共有結合があったにもかかわらず、**TMP**はラットや免疫寛容性マウスモデルの肝損傷を引き起こさなかった。これは、**TMP**処理マウスの肝臓における**TMP**処理ラットに比べて**TMP**の共有結合がずっと少なかったためである可能性が高い。一部の患者は、反応性ベンジル硫酸を産生することができるスルホトランスフェラーゼを有することが可能である。しかし、 α -ヒドロキシ**TMP**は、それ自体、皮膚のタンパク質に共有結合するのに十分な反応性を有し、**TMP**誘発性皮膚発疹の原因となり得る。**TMP**代謝における種間および個人間の違いは、**TMP**誘発性皮膚発疹のリスクを決定する1因子であり得る。本研究は、**TMP**による皮膚発疹および薬物誘発性皮膚発疹のメカニズム全般を理解するために必要な重要なデータを提供する。

記事 の補足データを 表示

メチル水銀代謝とヒトの排除の変動:生理学的薬物動態モデルは、腸の生体変換、骨格筋、および毛髪の役割を強調する 

クインティン・ポープ、マシュー・D・ランド

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 26-37,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa192>

要約 ▲

メチル水銀(**MeHg**)の生物学的半減期($t_{1/2}$)は、かなりの個体変動性($t_{1/2 < 30 \sim > 120}$ 日)を示し、**MeHg**代謝と排除を制御するメカニズムの重要性を強調している。生理学的に基づく薬物動態(**PBPK**)モデルに基づいて、人体における**MeHg** $t_{1/2}$ の変動性に最も大きな影響を与えるパラメータを解明します。平均臓器容積と、男性と女性(25~35歳)と子供(4~6年)に適した平均臓器容積と血流率のパラメータのデータセットを用いて、以前に制御された**MeHg**排除研究のデータをシミュレートしてモデル適合性を

実証します。モデル予測は、MeHg $t_{1/2}$ の46.9、38.9、および31.5日、定常血液MeHgを男性、女性、および子供のそれぞれ2.6、2.6、および2.3 $\mu\text{g/l}$ 、その後、0.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重の週用量に続いて与える。排除の主なルートは、腸内腔の無機Hgへのバイオトランスフォーム(成人73%、小児61%)および成長する髪内の排泄によるMeHgの喪失(成人13%、小児24%)である。モデルパラメータの局所的およびグローバルな感度分析は、腸管腔における生物変容率の変動、および腸内腔と腸管組織間の輸送速度がMeHg $t_{1/2}$ に最も大きな影響を及ぼすことを明らかにした。骨格筋(SM)および腸組織の体積および分配係数も、MeHg $t_{1/2}$ のモデル出力に影響を与える有意な感度を示す。我々の結果は、MeHgバイオトランスフォーメーションにおける腸内微生物叢の役割、腸のレベルでの輸送運動学、およびヒト体内におけるMeHg運動学のモデレーターとしてのSM質量の役割を強調する。

記事
の補足データを
表示

発癌

6価クロム誘発性げっ歯類の腸癌に対する癌の主な特徴を用いた機械化データの評価 

グレース・ア・チャペル、ダニエレ・S・ウィコフ、チャドMトンプソン

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 38-50,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa187>

要約 ▲

六価クロム(Cr[VI])への経口暴露は、マウスの腸腫瘍を誘発する。変異原性および非変異原性作用態(MOA)は、細胞毒性誘発性再生細胞増殖を伴う、世界的に異なる調節機関によって受け入れられている。しかし、すべての可能なMOAが十分に考慮されていないという懸念が残っています。代替 MOA の可能性に対処するために、既存の 2 つの MOA では表されない機械化データが評価された。関連データは、発がん性物質(KCC)の主要な特性によって特定され、整理されました。エピジェネティクス、免疫抑制、受容体媒介効果、および不死化に関連する文献をレビューし、代替MOAに関連する潜在的な重要な事象を特定した。200以上の参照がこれらの4つのKCCについてスクリーニングさ

れ、さらに研究目的(すなわち、インビボ、経口暴露、胃腸組織)との関連性に基づいて優先順位が付けられた。これらのKCCの腸に固有の最小限のデータは利用可能であり、提案された2つのMOAでまだ表されていない根本的なメカニズムや主要なイベントの証拠はありませんでした。例えばDNA修復遺伝子のエピジェネティックな調節不全が実証されている一方で、腸組織ではエピジェネティックな効果は測定されておらず、Cr(VI)は腸組織にDNA損傷を引き起こさないことが示されている。KCCに関連するハイスループットスクリーニングデータも評価され、活動は一般的に2つの認識されたMOAに限定された。全体として、Cr(VI)小腸腫瘍に対して以前に提案されたものに加えて、もっともらしい代替MOA(または主要な事象)は同定されなかった。

記事 の補足データを 表示

TGF β R1/ALK4/JNK3/Flt1 キナーゼの阻害剤は、シノモルガスマカケスの腎上皮腫瘍の急速な誘導につながる [🔒](#)
ビニシウス・カリラ、アンドリュウ・M・スタンデヴェン、ジン・イン・マ、ジェリー・ハーディスティ、サミュエル・M・コーエン..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 51-61,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa190>

要約 ▲

小分子キナーゼ阻害剤((S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピリミジン-4-イル)-N-N-(2-ヒドロキシプロピル)ニコチアミド(SCIO-120)ニコチアミド(SCIO-120)を与えられた2つの若いシノモルガスマカク(マカカ・ファシキュラーリス)を与えられた 1日1回400mg/kg/日で21日間、腎性花脈で異常な上皮増殖過程を発症した。病変の形態学および免疫組織学的特徴付けは、侵襲的な悪性上皮新生物(癌)を確認した。同様の腎新生物は、同じ化学シリーズ((S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-N-シクロプロピルニコチアミド[S-97]アミノ)の第2キナーゼ阻害剤への14日間の暴露後、第3のマカクで見られた。非常に短い待ち時間期間にもかかわらず、腎癌はマカクで非常にまれな稀であるとして、これらのキナーゼ阻害剤への暴露は、腎腫瘍の誘導と因果関係である可能性が高い。SCIO-120およびSCIO-974はいずれも強力なTGF β R1阻害剤(IC₅₀ 37および39 nM、それぞれ)として設計された。SCIO-120およびSCIO-974は、付加的なキナーゼを阻害し、最も顕著に密接に関連するALK4(それ

ぞれ $IC_{50}=34$ および $20nM$)、c-Jun n-ターミナルキナーゼ3(JNK3、 $IC_{50}=10$ および $20nM$ それぞれ)、およびFms関連チロシンキナーゼ1(29および $76nM$ 、それぞれ)TGF β R1は、新生物を含む上皮増殖性障害に特異的に関与している。SCIO-120もSCIO-974も、細菌の逆突然変異および/またはクラストジェニック性スクリーニングアッセイに基づく遺伝子毒性ではなかった。非遺伝子毒性キナーゼ阻害剤による短期治療後の霊長類における腎癌の急速な出現は顕著であり、その化合物が顕著な腫瘍増強作用を有していたことを示唆している。これらの観察は発がんTGF β R1生物学のメカニズムに影響を与える。

記事
の補足データを
表示

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Effects of an Environmentally Relevant Mixture of Organophosphate Esters Derived From House Dust on Endochondral Ossification in Murine Limb Bud Cultures

Han Yan, Barbara F Hales

Toxicological Sciences, Volume 180, Issue 1, March 2021, Pages 62–75,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa180>

Abstract ▲

有機リン酸エステル(OPE)は難燃剤や可塑剤として広く使用されていますが、その潜在的な毒性については多くの未知のままです。以前は、4個のOPEがマウスの四肢芽培養における内因性の小化を抑制することを報告した。しかし、現実の暴露は複雑なOPE混合物に対する暴露である。本研究では、我々は、カナダの家庭用ダストベースOPE混合物が、プロセスに関与する主要な細胞集団の蛍光マーカーを発現する妊娠13日目のCD1マウス胚の四肢芽における内膜骨化に影響を及ぼすという仮説をテストした:コラーゲンII型 α 1-増強シアン蛍光タンパク質(増殖性軟骨細胞)、X型 α 1-mCherry(肥大軟骨細胞)、およびIblasts型肢は、OPE混合物の車両または希釈物の存在下で6日間培養した(1/1 000 000、1/600 000、および1/300 000)。蛍光マーカーで示されるように、3個のOPE混合物全ての希釈は軟骨テンプレートの開発およびエンドコメドラルの骨化の進行に影響を与えた。軟骨形成の主な調節因子であるSox9の発現は変わらなかった。

たが、軟骨細胞肥大および骨芽細胞形成を促進する *Runx2* および *Sp7* の発現は希釈依存的に抑制された。RNA-seq は、24 時間の OPE 混合物の 1/300 000 希釈への暴露が 153 の転写物を下方制御し、48 の他のトランスクリプトを少なくとも 1.5 倍にダウンレギュレートすることを明らかにした。ダウンレギュレートされたトランスクリプトは、免疫系および骨形成に関連するもののために濃縮された。対照的に、アップレギュレートされたトランスクリプトは、ATF4 活性化によって調節することが知られているストレス応答機能を有するもののために濃縮された。したがって、ハウスダストに一般的に見られる OPE の混合物への暴露は、骨形成に悪影響を及ぼす可能性があります。

記事

の補足データを
表示

新しい技術、方法、モデル

バイオ工学的感覚神経組織における化学療法誘発末梢神経障害の比較解析は、初期のビンクリスチン、シスプラチン、およびパクリタキセル誘発神経損傷における機械化の違いを区別する 

ケビン・J・ポラード、ブラッド・ボロン、マイケル・J・ムーア

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 76–88,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa186>

要約 ▲

化学療法誘発末梢神経障害(CIPN)は、広く使用されている抗腫瘍剤の良好な、潜在的に永久的な副作用である。神経因性進行のメカニズムは十分に理解されておらず、CIPNを治療するための新しい介入の有効性をテストする必要性は増大し続けています。生体工学的な微小生理学の神経組織(「チップ上の神経」)は、その場での構造および生理学をモデル化するためのインビトロプラットフォームとして示唆されている。ここでは、ラットの背根神経節由来の微小生理学の感覚神経組織におけるシスプラチン、パクリタキセル、またはビンクリスチンによって誘発される長さに依存する神経伝導および組織病理学的変化が、試験動物およびCIPN患者における臨床電気生理学的变化および神経病理学検所見の発表された記述を再現することを発見した。さらに、ビンクリスチン誘発性軸索輸送不全と神経伝導の機能障害との間の仮定されたリンク、後置パクリタキセル誘発性

ソマル毒性を確認し、シスプラチン誘発性感覚神経障害におけるグリオ毒性の潜在的な中心的役割を同定する。生体内実験によって得られる緊密な実験制御と、従来の生体内モデルに必要な臨床的に関連する機能および構造出力を組み合わせた微生理学的CIPN。微小生理学的神経組織はCIPNの病変、メカニズムおよび処置を効率的かつ効果的に調査するために慣習的な非臨床モデルに代わる低コストで、ハイスループットの代替物を提供する。神経微小生理学的システムは、組織レベルで複雑な神経疾患をモデル化することができ、神経疾患モデリングにおける仮説のテストと生成の両方に従来の方法論よりもユニークな利点を提供します。

影響ステートメント微小生理学的感覚神経における臨床的CIPNの明確な特徴の再現は、従来のモデルシステムに比べて独特の利点を有する新しい末梢神経毒性モデルを検証する。

記事を表示する

注目

ラットとマウスにおけるトウモロコシ油曝露の微生物学的転帰、上皮透過性、および中性粘膜関連免疫状態

クッパン・ゴ克蘭、アミット・クマール、モハメド・H・ラヒアニ、ヴィッキー・L・サザーランド、カール・E・セルニリア..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 89-102,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa177>

要約 ▲

ヒト腸内微生物叢および関連する健康影響に対する異種生物剤の毒性を評価する研究では、(1)ヒト曝露を予測する際の毒性評価を容易にする適切な動物モデル、および(2)水不溶性化合物の投与に適した非干渉車を厳選する必要がある。水不溶性の異種生物製剤を用いた生物医学的研究では、コーンオイルは最も一般的に使用される非水性の車の一つです。本研究では、成体雌のスプレイグ・ドーレーラットおよび成体CD-1マウスにおけるトウモロコシ油の適合性を評価した。しばしば毒物学的研究で利用されるげっ歯類モデル。水(対照)とトウモロコシ油(2ml/kg)を経口ギャバジを介して自主として投与した場合の腸内微生物叢の変化と腸透過性および免疫応答関連遺伝子のmRNA発現の点で宿主応答を研究した。その結果、トウモロコシ油を車両として使用しても、ラットの免疫応答または腸内微生物集団に悪影響を及ぼさないことが示された。一方、トウモロコシ油で処理したマウスは、腸内透過性およびileal粘膜関連免疫応答遺伝

子のmRNA発現の変化と同様に、腸内膜に付着した細菌群の変化を示した。全体として、この研究の結果は、異種生物学的研究の毒物学的リスク評価に使用されるげっ歯類の種および車両の種類を実験的なセットアップおよび研究設計において考慮すべきであることを示唆している。

記事
の補足データを
表示

遺伝・エピジェネティック毒性学

エピダー姆3D皮膚インビトロモデルおよびミニピッグにおける実験は、局所応用アネジェニック化合物のインビボ皮膚感受性の比較的低い 

マイク・シューラー、リンジー・トムリンソン、マイケル・ホミス
キ、ジェニファー・チョン、ユティアン・ザン..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 103–121,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa189>

要約 ▲

局所的に適用される化合物に対する *in vitro* アオイゲンのリスク管理は、皮膚の増殖層バレルケラチノサイトにおける化合物濃度を正確に測定する検証済みの方法論がないため明確に定義されていない。ここでは、EpiDermでいくつかの既知のアオイゲンを試験し、体外小核アッセイでヒト皮膚を再構築し、その結果を細胞測定用機械化バイオマーカー(リンフォ-H3; MPM2、DNA含量)。次に、局所暴露後のミニピッグの皮膚切片における免疫物質化学を用いて、強力なアオイゲン、コルヒチン、ヘスペラジンをを用いて同様のバイオマーカー(Ki-67、核領域)を評価した。EpiDermモデルからのデータは、適用用量に対して調整された場合、同様の感度で投与される局所または直接培地に続いて試験されたすべてのアオイゲンに対して陽性の微小核応答を示した。定量的ベンチマーク線量応答分析は、尿細管結合剤に対する有糸状性指標のホスホ-H3およびMPM2およびMPM2の増加を示し、オーロラキナーゼ阻害剤に対する多倍数は、少なくとも微小核エンドポイントと同じくらい敏感である。これに対して、試験したアオイゲンは組織病理学的変化を誘発せず、生体内ミニピッグ試験から皮膚切片におけるKi-67免疫標識または核領域において増加し、インビトロで応答を引き出したものを有意に超える用量で研究する。結果は、エピダー姆インビトロ

小核アッセイがアオイゲンのハザード同定に適していることを示す。ミニピッグ研究における応答の欠如は、ヒトの皮膚に匹敵するミニピッグ皮膚のバリア機能が、生体内のアオイゲン類の影響から保護することを示している。これらの結果は、この理解をさらに深めるために、将来的に追加の研究を行うための基礎を提供します。

記事を表示する

煙化学、インビトロ細胞毒性、および遺伝毒性は、タバコと比較してシガリロの毒性を高める 

リン・クロスビー、ベラン・ユセソイ、カーマイン・レゲット、鄭トウ、スティーブン・ア・ベリンスキー..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 122-135,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa155>

要約 ▲

タバコとの比較を含め、シガリロの毒性試験は限られています。この研究は、煙の化学と、最大の市場シェアに基づいて、10本の従来のタバコと10のシガリロの細胞毒性と遺伝子毒性の可能性を比較した。全煙と全粒子状物質(TPM)は、カナダの激しい国際標準化機関のパフプロトコルを使用して生成されました。タバコ特有のニトロソアミン、カルボニル、および多環芳香族炭化水素を、ガスクロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。TPM煙抽出物をインビトロアッセイに使用した。細胞毒性は、中性赤色取り込みアッセイを用いてヒト気管支上皮連続培養細胞細胞において評価した。遺伝子毒性ポテンシャルは、ミクロ核(ヒト肺腺癌連続培養細胞細胞)、エイムズ、チミジンキナーゼアッセイを用いて評価した。テストされたすべてのシガリロからのTPMは、タバコよりも細胞毒性が高かった。小核形成は、ラット肝臓S9画分の有無にかかわらず、TPMの最高用量のタバコと比較してシガリロにとって有意に大きかった。Ames試験+S9では、両方のタバコ製品が突然変異頻度において有意な用量依存性の増加を示し、遺伝毒性に対して代謝活性化が必要であることを示す。チミジンキナーゼアッセイ+S9では、シガリロは両方のタバコ製品が陽性であったが有意に増強された突然変異頻度を示した。測定された多環芳香族炭化水素、タバコ特異的ニトロソアミン、カルボニル(アクロレインを除く)の全てのレベルは、タバコよりもシガリロにおいて有意に大きかった。カナダの激しいパフプロトコルは、国際標準化機構と比較して煙の構成レベルの増加を実証しました。ガス蒸気相が試験されな

かったにもかかわらず、この研究の結果は、試験された条件下で調査されたシガリロが比較タバコよりも大きな毒性を示すことを示した。この研究は、タバコの構成レベル、細胞毒性、および遺伝毒性のためのタバコよりも、試験された米国の販売シガリロで有意に大きな毒性があることを発見しました。これらの知見は、タバコに対するシガリロの使用から人間の健康毒性を理解し、リスク軽減戦略を知らせるためにシガリロからの害に関する知識を構築するために重要である。

記事
の補足データを
表示

免疫毒性学

HaCaT細胞のDNCB曝露に起因するクラスIMHCペプチドドームの特徴 

アリスター・ベイリー,ベン・ニコラス,レイチェル・ダーリー,エリカ・パーキンソン,イン・テオ..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 136-147,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa184>

要約 ▲

低分子量化学物質によるタンパク質の共有修飾(haptein)に続く皮膚感作は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)のヒト白血球抗原(HLA)分子の認識によって媒介され、ほとんどすべての有核細胞の表面に提示される。ハプテンがCTL認識を仲介する方法については、ハプテンがCTL認識を仲介する方法に関する3つの非排他的な仮説が存在する:ハプテナードペプチドによる直接刺激、HLAペプチドレパートリーの変化につながるHLAのハプテン修飾、またはHLAペプチドレパートリーの変化につながるハプテン改変されたプロテオーム。皮膚感作を支えるメカニズムに光を当てるため、2,4-ディニトロクロロベンゼン(DNCB)への曝露後のケラチノサイト提示抗原のプロテオミクス解析を利用することに着手しました。以下のDNCB曝露を示し、培養したケラチノサイトは、複数のHLA分子においてシステインハプテナー化(ジニトロフェニル化)ペプチドを提示することを示す。さらに、DNCB修飾ペプチドの1つが、細胞質グルタチオン-Sトランスフェラーゼの活性部位から派生していることがわかります。ω。これらの結果は、皮膚感作の重要なメカニズムがハプテン化ペプチドによるCTLの刺激であるという現在の見解を支持する。

データは、識別子PXD021373のProteomeXchangeを介して利用可能です。

記事
の補足データを
表示

分子、生化学、システム毒性学

アリニル炭化水素受容体アゴニストとしてのヒドロキシ化カルコン:構造活性効果 

ヒエジン・パーク、ウン・ホー・ジン、ケシャフ・カルキ、クリントン・オールレッド、ローリー・ア・デビッドソン..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 148-159,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa179>

要約 ▲

ヒドロキシ化カルコンはフラボノイドの生合成前駆体である植物化学物質であり、その1,3-diaryl-prop-2-en-1-one構造は、医薬品開発のための足場として使用されています。本研究では、アダリル炭化水素受容体(AhR)応答性CYP1A1、CYP1B1、およびUGT1A1遺伝子の構造依存的活性化を、Caco2大腸癌細胞および非形質化若年性マウス大腸細胞(YAMC)細胞で調べた。一連のジヒドロキシカルコンのAhRアゴニストとしての効果は、CYP1A1の最大誘導に依存する構造であった、CYP1B1、および2,2'ジヒドロキシ置換基を含む化合物について観察されたCaco2細胞のUGT1A1およびUGT1A1には、2,2'ジヒドロキシ-、2,2'、4トリヒドロキシ-、および2,2''5-トリヒドロキシカルコンが含まれていた。対照的に、2'、4、5'、2'3'、4'、2'、4'トリヒドロキシ、2'、3-、2,4-、2'、4'、および2,5-ジヒドロキシカルコンは、Caco2細胞で検出不可能なAhR活性に低く示されました。さらに、すべてのヒドロキシカルコンはYAMC細胞において検出不可能な活性を最小限に抑えたのに対し、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(TCDD)は、Caco2およびYAMC細胞においてCYP1A1、CYP1B1、およびUGT1A1を誘導した。AhR活性カルコンの活性は、AhR欠損Caco2細胞におけるそれらの効果を決定することによって確認された。さらに、2,2'ジヒドロキシカルコンは、CYP1A1タンパク質を誘導し、インビトロアッセイでAhR-DNA複合体を形成しました。ヒドロキシ化カルコンのシミュレーションとモデリング研究は、AhRリガンド結合ドメインとの相互作用を確認し、AhRリガンドと

しての構造依存活性と一致していた。したがって、この研究は、これらの植物化学物質がAhR媒介性大腸経路に影響を与える可能性のあるAhRアゴニストとしてヒドロキシル化されたカルコンを特定する。

[記事を表示する](#)

神経毒性学

トリクレシルリン酸によって誘発される多動性および発作は異性体特異的であり、ゼブラフィッシュにおけるフェニル・バレレート神経障害標的エステラーゼ活性阻害に関連していない 

アンジャ・ノール=ゲリダ、レスリー・E・ドゥブラナ、ローレ・ム・ブルシエ、テオ・メルセ、ガエル・グルーエル..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 160-174,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab006>

要約 ▲

リン酸トリクレシル(TCP)への環境暴露は、有機リン酸(OP)誘発性遅延神経障害を含む重度の神経毒性作用を引き起こす可能性がある。TCPは、3つの対称異性体を有し、芳香環系上のメチル基位置によって区別される。これらの異性体の1つである三代性クレシルリン酸(ToCP)は、神経因性標的エステラーゼ(NTE/PNPLA6)を標的とする神経因性OPとして長年報告されてきたが、毒性作用の様式は完全には解明されていなかった。ゼブラフィッシュのエレウセロ胚と幼虫は、TCP異性体の差動作用を特徴付けるために使用された。対称性異性体は、異なるIC₅₀を有する生体内でのフェニル・バレレート(PV)-NTE酵素活性を阻害したが、アセチルコリンエステラーゼ活性には効果は認められなかった。さらに、運動行動は、リン酸トリパラクレシルおよびトリメタクレシルリン酸によっても影響を受け、目視運動応答試験で明らかになったように、姿勢制御系の欠陥および光戦術応答障害に関連する数時間続く運動多動性に至った唯一のToCP暴露であった。電界パルス運動応答試験では、発作状の複数のCベンドスパゲッティ表現型が、PV-NTE活性の阻害とは無関係にToCPのみによって有意に誘導される可能性があることを実証した。ピクロトキシン(既知のγ-アミノ酪酸型A型受容体阻害剤)に曝露されたエレウセロ胚は、ToCP曝露と同様の有害な結果を示した。従って、我々の結果は、毒性作用のTCPモードが異性体特異的であり、最初はPV-NTE活性の変調に関連し

ていないことを実証した。さらに、関係する分子事象は、神経回路における興奮と阻害のバランスの障害に関連することが示唆された。

記事
の補足データを
表示

パラコート吸入、翻訳的に関連する曝露経路:マウスにおける脳への性質と男性特異的嗅覚障害 

ティモシー・アンダーソン,アリッサKメリル,マシュー・L・エッカード,エレナ・マーヴィン,キャサリン・コンラッド..

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 175-185,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa183>

要約 ▲

疫学および実験的研究は、パーキンソン病と除草パラコート(PQ)への経口および全身暴露を関連付けています。空気中の粒子や溶質は嗅覚ニューロンを介して脳に直接転置することができるという認識にもかかわらず、吸入されたPQが嗅覚障害を引き起こす可能性は調査されていない。この研究は、PQへの長期の低用量吸入暴露が脳および嗅覚障害への処分につながるかどうかを判断しようとし、パーキンソン病のプロドロマル特徴.成人の雄および雌のC57BL/6Jマウスを全身吸入室で4時間/日、5日間/週4週間曝露した。マウスのサブセットは、曝露中および曝露後に屠殺され、各種脳領域(嗅球、線条体、中脳、小脳)肺におけるPQ濃度、および腎臓を質量分析を介して定量した。嗅覚識別パラダイムを用いて嗅分法の変化を検討した。PQ吸入は、すべての検査された脳領域でかなりの負担をもたらし、嗅球で最も高い負担が観察され、鼻嗅覚取り込みと一致した。PQは肺および腎臓でも検出されたが、全組織のPQレベルは曝露後4週間以内に制御値に戻った。PQ吸入は嗅覚差別において男性特有の持続的な欠損を引き起こした。女性には効果は認められない。これらのデータは、PQなどの神経毒性農薬の安全性推定値の決定における曝露経路の重要性を裏付けている。リスクアセスメントと公衆衛生保護のためには、被ばくと内部線量の関係を正確に推定することが重要です。

記事
の補足データを
表示

器官特異的毒物学

ミトコンドリア膜電位は、アセトアミノフェン暴露後のミトコンドリア形態学の早期変化を促進する 

デビッド・S・ウンボー、ンガ・T・グエン、ハルトムート・イエーシユケ、アヌップ・ラマチャンドラン

毒物学, 第180巻, 問題 1, 2021年3月, ページ 186-195,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa188>

要約 ▲

ミトコンドリア形態は、ミトコンドリアおよび細胞機能を調節する上で重要な役割を果たす。酸化ストレスとミトコンドリア損傷がアセトアミノフェン(APAP)肝毒性の中心であることが十分に確立されています。しかし、ミトコンドリアダイナミクス、すなわち融合と核分裂によるミトコンドリア形態の改修の役割は、ほとんど未踏になってしまった。これを調べるため、APAPで処理したマウス肝細胞を用いて、ミトトラッカーグリーンを用いたミトコンドリア形態のリアルタイム可視化を可能にした。ミトコンドリア形態の変化は用量依存性であり、より高いAPAP用量ではミトコンドリア形状の二相応答であることがわかった。重要なことに、これら2つの異なるミトコンドリア形態は、ミトコンドリア呼吸機能および偏光の違いに対応した。ミトコンドリア形態の初期の変化は可逆的であり、膜電位の変化によって引き起こされる適応応答であるように見え、最終的にはミトコンドリア機能を維持するのに役立つ。ミトコンドリア形態の後の遅れた変化は不可逆的であり、ミトコンドリア膜電位の喪失、カナニカル融合タンパク質の減少、およびミトコンドリア脂質組成の変化によって駆動される。これらの変化は、後にミトコンドリアの分裂に向かってスケールを傾け、機能性を低下させたミトコンドリアを断片化させる。この研究は、ミトコンドリア形態の適応早期変化の証拠を提供し、APAP過剰摂取の重症度によって決定される機能的な結果をもたらす。

記事
の補足データを
表示



目次

すべての問題

[毒物学について](#)[編集委員会](#)[檄](#)[作成者ガイドライン](#)[フェイスブック](#)[囀る](#)[買う](#)[ライブラリへの推奨](#)[広告と企業サービス](#)[ジャーナルキャリアネットワーク](#)

Toxicological Sciences

オンライン ISSN 1096-0929

印刷 ISSN 1096-6080

毒物学の2021年©著作権

[我々について](#)[お問い合わせ](#)[キャリア](#)[ヘルプ](#)[アクセスと購入](#)[権利とアクセス許可](#)[オープンアクセス](#)[不快なコンテンツの可能性](#)[繋ぐ](#)[メーリングリストに参加する](#)[OUPブログ](#)[囀る](#)[フェイスブック](#)[ユーチューブ](#)[タンブラー](#)[リソース](#)[著者](#)[司書](#)[社会](#)[スポンサーと広告主](#)[プレス&メディア](#)[エージェント](#)[探る](#)[ショップOUPアカデミック](#)[オックスフォード辞書](#)[エピゲウム](#)[世界各地のOUP](#)[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科です。これは、世界中の出版によって研究、奨学金、教育における卓越性の大学の目標を促進します

OXFORD

著作権© 2021オックスフォード大学出版局 クッキーポリシー
プライバシーポリシー 法的通知 サイトマップ
アクセシビリティ

Microsoft Translation / A&E trial