

問題を参照する

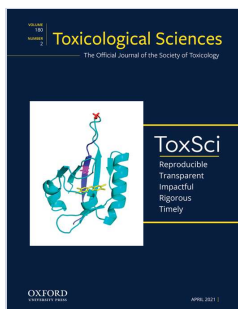
年

2021

発行

日第180巻、2021年4月2日、ページ197-394第181巻、197-394

[ボリウム別にブラウズ](#)



ボリウム 180、問題 2

2021年4月

[カバー画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< 前の](#) [次 >](#)

第180巻、2021年4月2号

社説

イン・メモリアム:ジェリー・B・フック (1938年 –2021年) 

[ジェイ・アイ・グッドマン](#)、[ノーバート・エ・カミンスキー](#)

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 197,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab014>

[抜く ▼](#) [記事を表示する](#)

フォーラムの記事

FutureTox IVワークショップの概要:健康な子供のための
予測毒性学 

[トーマス・B・クヌーセン](#),[スザンヌ・コンプトン](#)・[フィッツパトリック](#),
[K・ナディラ・デ・アブリュー](#),[リンダ・S・バーンバウム](#),[アン・シヤペル](#)..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 198-211,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab013>

要約 ▲

2018年11月に「毒物学現代概念学会」ワークショップ

「FutureTox IV」が開催されました。FutureTox I、II、IIIに基づいて、この会議は、予測発達および生殖毒性(DART)に関連するインビトロプロファイリングおよびシリコモデリングの最新の科学技術に焦点を当てた。一般に入手可能なハイスループットスクリーニングデータセットは、化学物質の大規模な在庫全体にわたる生物活動の広範なインビトロプロファイリングに利用できるようになりました。この膨大な量の機械学的データと分子発生学と出生後の発達のより深い理解を組み合わせることにより、新しいアプローチ方法論(AM)を用いて、胚胎児の発達に対する化学的毒性、薬物効力、安全性評価を評価するための基礎が築かれています。NAMは、無傷の動物の使用を避けるために化学物質の危険およびリスク評価に関する情報を提供するために使用できる技術、方法論、アプローチ、またはその組み合わせに関して最近採用された用語です(米国環境保護庁[EPA]、tscaプログラム内の代替試験方法の開発と実施を促進するための戦略的計画、2018、

[https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-](https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-18_clean_final.pdf)

[18_clean_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-06/documents/epa_alt_strat_plan_6-20-18_clean_final.pdf))。NAMを実装して、成人毒性と比較して発達毒性の化学物質を評価するには課題があります。このフォーラムの記事は、2018年のワークショップ活動をレビューし、不利な妊娠結果(例えば、早産、奇形、低出生体重)にNAMを適用するための課題と機会、ならびに出生後に現れる障害(例えば、神経発達障害、乳癌、心血管疾患、生殖能力)を強調しています。DARTは、さまざまな規制法やテストガイドラインにとって重要な関心事です。このようなアプローチの進歩とそれに伴う効率性を活用して、人間の開発に対する潜在的な危険を検出することは、DARTテストでのNAMの実装に向けた統一的な概念です。より高いレベルの規制意思決定のためのNAMの使用はまだ地平線上にあるが、会議は、胚発生ユニークな時間ダイナミクスとインビボ外挿をサポートするために不可欠な毒性物質のパラメータを推定するための新しいアプローチで、生物学的組織の複数のレベルをカバーする新しいテストプラットフォームと計算モデルを強調した。

[記事を表示する](#)

計算毒性学とデータベース

種間の過渡および多フッ素アルキル物質の相対的な生物蓄積可能性を知らせるための統合計算アプローチ 

ウェイシャオ・チェン、ジョン・ア・ドーリング、カーリー・ラローン、カーラ・ン

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 212–223,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab004>

要約 ▲

予測毒性学は、化学物質評価における差し迫った質問に対処するための革新的な計算方法にますます依存しています。重要なのは、生態系保護を知らせ、ヒト毒性研究に適したモデル種を特定するための、種間の汚染影響の差異の評価である。ここでは、1種当たりおよびポリフルオロアルキル物質(PFAS)と肝臓脂肪酸結合タンパク質(LFABP)との間の結合親和性における交差種間の違いを予測する2つの補完的なツールを評価しました:種間感受性を予測する配列アライメント(SeqAPASS)ツールおよび分子動力学(MD)。SeqAPASSは、PFAS生物蓄積の主要な決定要因であるヒトLFABPの構造が脊椎動物種の大部分で保存されたと判断し、これらの種が同様のPFAS生物蓄積電位を有することを示した。レベル3 SeqAPASS評価は、種間のアミノ酸の差を不安定化させる可能性のあるいくつかの同定を行い、一般的にDUET安定性変化予測によって支持された。MD評価のために9個の単一残基突然変異および7種全種配列を選択した。1つの突然変異(PFNAのためのF50V)は、野生型ヒトLFABPよりも強い親和性を有する統計的に有意な差を示した。7種にわたる9種の異なるPFASの予測結合親和性は、ヒト、ラット、ニワトリ、およびニジマスがPFASごとに互いに同様の結合親和性を有していたのに対し、日本のメダカとファットヘッドミノーは一部のPFASに対してLFABP結合親和性が有意に弱かった。これらの分析に基づいて、SeqAPASSとMDの併用は、より深い構造的洞察を持つ潜在的な種の違いの迅速なスクリーニングを提供する。このアプローチは、他の重要な生物学的受容体および潜在的なリガンドに容易に拡張することができる。

記事

の補足データを

表示

発達および生殖毒性学

注目

単一細胞高含有イメージングを用いた生殖細胞およびステロイド細胞に及ぼすビスフェノールAおよび構造類似体の影響の解明 

アビシャンカリ・ラージクマール、トラン・ルー、マルク・ア・マール、タラ・S・バートン=マクラレン、バーナード・ロベア..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 224-238,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab012>

要約 ▲

ビスフェノールA(BPA)の潜在的な悪影響に関する懸念は、代替品の使用の増加につながっていますが、これらの化学物質のいくつかのための毒性データは限られています。高含有イメージングを用いて、胚芽(C18-4精子)およびステロイド原性(MA-10レイディグおよびKGNグラヌローサ)細胞株におけるBPA、BPAF、BPF、BPS、BPMおよびBPTMCの効果を比較した。細胞生存率およびフェオチスマーカーに対する効果を分析し、ベンチマーク濃度(BMC)を決定し、投与された同等用量(AED)を推定した。全3細胞株において、BPAは、試験された最も細胞毒性の低いビスフェノール化合物の1つであり、BPMおよびBPTMCは最も細胞毒性であった。興味深いことに、BPFおよびBPSはMA-10細胞においてのみ細胞毒性を示した。ミトコンドリア、リソソーム、脂質滴、酸化ストレスを含むフェノチ型パラメータに対する効果は、ビスフェノールおよび細胞系の両方に特異的であった。BPA曝露はミトコンドリアに影響を与えた(BMC: 1.2 μ M; AED: 0.09 mg/kg/日) C18-4細胞内。BPAまたはBPAFに曝露したMA-10細胞ではリソソーム数が増加したが、BPAFまたはBPMに曝露されたKGN細胞では減少した。BPFに曝露されたC18-4細胞およびBPTMCに曝露されたMA-10細胞では脂質滴が減少したが、BPF、BPM、およびBPTMC曝露KGN細胞では増加した。BPAおよびBPM曝露は、それぞれMA-10およびKGN細胞において酸化ストレスを誘発した。要約すると、構造的に類似したビスフェノールは、細胞生存率および表向きのエンドポイントに及ぼす影響について、BMC値とAED値における明確な細胞株特異的な違いを示した。このアプローチは、人間の曝露に関する追加データと共に、BPAの責任ある代替品の選択と優先順位付けに役立つ可能性があります。

記事

の補足データを
表示

新しい技術、方法、モデル

編集された組換えアプローチを用いた**Ahr**軌跡におけるアレルシリーズの生成 

レイチェル・H・ウィルソン,パトリック・R・カーニー,エドワード・グローバー,ジェシカ・C・パロット,ブレンダ・L・ロバス..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 239–251,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab005>

要約 ▲

アрил炭化水素受容体(AHR)は、リガンド活性化転写因子であり、環境センサーのPER-ARNT-SIM(PAS)スーパーファミリーの一員です。AHRは、異種生物系の適応代謝、特定の環境汚染物質の毒性、血管の発達、生殖能力、免疫機能を含む一連の生物学的プロセスに関与しています。AhrヌルおよびAhr条件付きNULLを含むマウスモデル(アフル^{fx})マウスは、AHR媒介生物学および毒性の研究のために広く使用されている。Ahr条件付きヌルマウスは、低親和性を収容します。アフル^{−/−}より高い親和性を有する広く使用されているC57BL/6マウスよりも、特定の異種AHRリガンドに対して約10倍低い結合親和性を示すアレアフル^{b1}対立遺伝子。ここでは、低親和性アリアルを高親和性アリアルに変換するV375Aポリモρφイズムを導入し、より敏感な条件モデルを提供する新しいマウスモデルを報告する。この新しい条件付きアレーレの生成では、PAS-Bドメインにおける3-bp欠失を含む2つの追加変異体が生じた(アフル^{NG367R})とPAS-Bドメイン内の早期終了コドン(アフル^{テル383}).ザアフル^{NG367R}アレスはヌルの表現法として提示し、アフル^{テル383}アリアルは、ダクト毒および肝臓葉重量エンドポイントを評価する際に反モーフとして提示する。これらの新しいモデルは、AHR生物学をさらに特徴付ける際に役立つ一連のツールを表しています。

[記事を表示する](#)

内分泌毒物学

イン・ウトロ母体ベンゼン暴露は子孫の代謝不均衡に素因がある 

リサ・コシュコ,ルーカスKデバルバ,ミカエラ・サクラ,ジュリアナBMデリマ,オレシャ・ディディユク..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 252-261,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab010>

要約 ▲

環境化学物質は、特に早期に暴露が起こるとき、代謝障害の発症に重要な役割を果たす。我々は最近、タバコの煙に関連する濃度でベンゼン暴露が、雄マウスに影響を与えるが雌マウスに影響を与えない性特異的な方法で重度の代謝不均衡を誘発することを実証した。しかし、妊娠暴露後の異常な代謝結果の発症におけるベンゼンの役割はほとんど未踏のままである。今回の研究では、妊娠C57BL/6JB damsを50ppmでベンゼンに曝露し、妊娠0.5日目(GD0.5)からGD21まで6時間/日の空気を濾過し、成人期の男性と女性の子孫代謝型を研究した。体重や体組成の変化はグループ間で認められなかったが、4ヶ月齢の男性と女性の子孫はエネルギー恒常性(VO_2 、 VCO_2 、および熱産生)の減少したパラメータを示した。しかし、ベンゼン暴露 damsの雄の子孫だけが、この年齢ではグルコース不耐症およびインスリン耐性であった。生後6ヶ月までに、男性と女性の両方の子孫が顕著なグルコース不耐症を示したが、男性の子孫だけが重度のインスリン抵抗性を発症した。この効果は、男性の子孫でのみ高いインスリン分泌と増加した β 細胞質量を伴った。サポートにおいて、インスリン抵抗性に対するホメオスタティックモデル評価は、インスリン抵抗性の指標は男性のみで上昇したが、女性の子孫では上昇しなかった。いずれにせよ、男性と女性の両方の子孫は、炎症および小胞体ストレスに関連する肝遺伝子発現のかなりの増加を示した。したがって、妊娠ベンゼン暴露は、男女間の差の感受性を有する成人期の代謝不均衡に対する感受性の増加に子孫を素因とすることができる。

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

カドミウムへの慢性暴露は、マウスの精子の分化メチル化を誘導する 

ウェスリー N サンティルノール, サラ Y N テンレブ, ジョシュア D プレストン, エレオノーラ デュレゴン, ジェイソン E DeRouchey ..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 262-276,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab002>

要約 ▲

カドミウム暴露はユビキタスであり、癌および生殖欠陥を含む疾患に関連している。カドミウムは変異原性がないため、エピジェネティックなリプログラミングを通じて遺伝子の調節障害効果を発揮すると考えられています。いくつかの研究は、発達のリプログラミングでカドミウムへの生殖細胞系列の暴露に関与しています。しかし、これらの研究のほとんどは母親の暴露に焦点を当てていますが、精子の生殖能力と病気の感受性への影響はあまり注目されていません。本研究では、還元表現バイサルファイトシーケンシングを用いて、慢性カドミウム暴露がマウス精子DNAメチル化に及ぼす影響を包括的に調査した。成体雄C57BL/J6マウスは、9週間の塩化カドミウムの有無にかかわらず水を与えた。精子、精巣、肝臓、腎臓組織は治療期間の終わりに採取した。カドミウム曝露は、メタロチオネイン-1および2の遺伝子発現解析を通じて確認された。2つのよく知られたカドミウム誘導遺伝子。精子DNAメチル化変化の分析は、1788の突然変異遺伝子の変化を明らかにした、1788の突然変異体に曝露されたマウスの精子中の調節領域に存在する微分メチル化部位を、車両(対照)マウスと比較した。さらに、これらの微分メチル化の変化のほとんどは、転写開始段階およびスプライシングレベルの両方における遺伝子発現の変化と正の相関を示した。興味深いことに、カドミウム暴露の標的となる遺伝子は、いくつかの重要な発生過程に関与している。我々の結果は、慢性カドミウム暴露に応答して精子メチロメの包括的な分析を提示する。したがって、これらのデータは、父親の遺伝を通じて、曝露された個体とその子孫の生殖能力に影響を与える可能性のある遺伝子発現パターンを研究するための基礎的な枠組みを強調している。

記事
の補足データを
表示

分子、生化学、システム毒性学

パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)およびパーフルオロナオノ酸(PFNA)誘導性肝性ステアトーシスに対する食事の逆説的効果を解明するためのオミクスアプローチ 
マリサ・プファル, エミリー・マルケス, アダム・オークレア, ベンジャミン・バロック, ロヒタッシュ・ジャムワル..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 277–294,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa172>

要約 ▲

パーフルオロアルキル物質(PFAS)は、ヒト血清中に普遍的に検出される毒性物質のファミリーであり、動物およびヒトにおいて脂質異常症を引き起こすことが知られている。肝臓における脂質沈着と定義される肝脂肪症は、貧しい食事の結果であることが知られている。同様に、PFASは低脂肪チャウ上の動物に肝性脂肪症を誘導することが知られている。この研究は、肝臓における食事とPFASの相互作用と肝性ステアトシスを調節する可能性を探った。雄のC57BL/6Jマウスは、12週間の飼料中にパーフルオロオクタンスルホン酸(3 ppm、PFOS)またはパーフルオロナ酸(3 ppm、PFNA)の有無にかかわらず、低脂肪食(脂肪から10%kcal、LFD)または中程度に高脂肪食(脂肪から45%kcal、HFD)を与えた。肝臓は、PFASおよび脂質の神学および定量のために切除された。PFOSとPFNAのHFDによる共投与は、LFD治療群に対する脂質およびPFASの肝蓄積を減少させた。さらに、トランスクリプトーム解析は、HFDの存在下でのPFAS投与が、既知の肝PFAS取り込みトランスポーター、有機アニオントランスポータータンパク質の発現を有意に低下させることを明らかにした。トランスクリプトミクスおよびプロテオミクスは、PFAS曝露によって調節され、さらに食物脂肪の存在によって影響を受けた脂質代謝、合成、輸送、および貯蔵に関連するいくつかの経路をさらに明らかにした。食物脂肪含有量と化学機能性ヘッドグループの両方が、肝PFAS蓄積および生化学的シグネチャに大きな影響を及ぼし、PFAS誘発性肝脂肪症に関する研究の設計と解釈において食事と構造を考慮すべきであることを示唆した。

記事
の補足データを
表示

神経毒性学

ヒトおよび齧歯類神経培養におけるネットワーク活性に及ぼす神経毒性化合物の急性作用の比較 

ロレナ・サアベドラ、キャスリーン・ウォレス、テレサFフフロイトエンリッヒ、モリッツモール、ウィリアムRマンディ..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 295–312,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab008>

要約 ▲

細胞ベースのアッセイにおける化学物質の神経活性効果の評価は、生物学的に関連する読み出しに複雑な機能組織が必要であるため、依然として困難です。多電極アレイ上で成長したげっ歯類の一次神経培養を用いた最近の*in vitro*モデルは、神経毒性スクリーニングに適したニューラルネットワーク活性の定量的測定を可能にする。しかし、ヒトニューラルモデルにおけるネットワーク機能への影響をテストするための堅牢なシステムはまだ欠けている。ヒトが誘導する多能性幹細胞(hiPSC)からニューロンを生成するための分化プロトコルの増加は、ヒトの一次組織の利用不能を克服し、細胞ベースのアッセイを促進する大きな可能性を秘めています。しかし、標準的な分化技術によって誘導されるほとんどの神経細胞の神経活動の変動は、ヒトニューラルネットワークに対する神経毒性効果をスクリーニングするための有用性を大幅に制限する。ここでは、hiPSCからの直接リプログラミングによって別々に生成された興奮性および抑制性ニューロンを、一次ヒトアストロサイトと共に使用して、定義された細胞比率を有する高機能培養を確立した。このようなニューロン/グリアの共培養は、顕著なニューロン活性および多電極アレイ上の同期ネットワーク活性の堅牢な形成を示したが、一次ラット皮質培養物と比較して顕著な遅延を有する。さらに、ガンマアミノ酪酸受容体アンタゴニストおよび複数の農薬を含む既知の有害な神経活性作用を有する化合物に応答して、ヒトニューロン/グリア共培養およびラット一次皮質培養におけるネットワーク活性の急激な変化を調査した。重要なことは、両方の神経培養タイプを用いて、複数のニューラルネットワーク活動指標に対する濃度依存の影響を大きく観察した。これらの結果は、環境化学物質の機能性神経毒性スクリーニングのためのhiPSCから直接変換された神経細胞の有用性を示す。

記事

の補足データを
表示

注目

カエノハブディティス・エレガンスにおける血管モノアミン貯蔵の遺伝的または毒性による破壊と世界的代謝プロファイリング 

ジョシュアMブラドナー,ヴリンダカリア,フィオンKラウ,モニカシャルマ,メーガンLブッハー ..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 313–324,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab011>

要約 ▲

モノアミンの適切な保存と放出は、神経活動の広い範囲に貢献します。ここでは、線虫カエノハブディティス・エレガンスにおける変化した小胞モノアミン輸送の影響を調べる。遺伝子 *cat-1* は、*C.エレガンス*における小胞単アミントランスポーター (VMAT) のコードを担い、哺乳類の小胞性モノアミントランスポーター2 (VMAT2) に類似している。我々の研究室は以前、VMAT2活性の低下がマウスのカテコールアミンニューロンの脆弱性を引き起こすことを示している。この記事の目的は、この関数が保存されているかどうかを判断し、*C. elegans*での VMAT 活動の減少の影響を判断することでした。ここでは、*cat-1*/VMAT の欠失は、ドーパミンニューロンの増大変性によって測定される神経中毒物質1-メチル-4-フェニルピリジニウム (MPP) に対する感受性を高めることが示された。減らされた猫-1/VMAT はまたドーパミン媒介性行動の変化を誘発する。生物全体における高解像度質量分析ベースのメタボロミクスは、*cat-1*/VMAT 変異体におけるチロシン代謝を含むアミノ酸代謝の変化を明らかにする。MPP による治療はトリプトファン代謝を破壊した。両方の条件は、グリセロリン脂質代謝を変化させました、神経機能障害の収束経路を示唆。我々の結果は、*C.エレガンス*におけるモノアミン機能の進化的に保存された性質を示し、さらに、このモデルで高解像度の質量分析ベースのメタボロミクスを使用して、複雑なヒト疾患に対する環境および遺伝的寄与者を研究できることを示唆している。⁺⁺

記事 の補足データを 表示

マウス海馬神経ネットワークにおけるテトラミン誘発活性の緩和に向けた神経活性ステロイド、ミダゾラム、およびペレンパネルの構造活性関係 

シェーン・アントロバス, ブランドン・プレス, アテフェ・ムサヴィ・ニック, ハイケ・ウルフ, アイザック・N・ペッサ

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 325–341,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab007>

要約 ▲

強力な痙攣性テトラメチル化スルホテトラミン(テトラミンまたはTETS)は、異常な電気スパイク活性(ESA)および同期Caを引き起こす²⁺ガンマ-アミノ酪酸(GABA_A)受容体を遮断することにより培養された神経細胞ネットワークにおける発振(SCO)パターン。マウス海馬神経/グリア共培養は、グルタミン酸作動性入力とGABAergic入力間の広範な樹状結合性を開発し、Caで画像化すると2つの異なるSCOパターンを表示する²⁺インジケータFluo-4:TTXに敏感なネットワークの電気スパイク活動(ESA)に依存している低振幅SCOイベント(LASE)と高振幅SCOイベント(HASE)。急性TETS(3.0 μM)は、HASEを安定化させ、ESAを増加させながらLASEを抑制することにより、ネットワーク全体のSCO振幅を増加させ、SCO周波数を減少させた。多電極アレイでは、TETSはバースト周波数とシンクロシティも増加しました。TETS(3.0 μM)の存在下で、非競合性AMPAアンタゴニストである臨床的に使用された抗痙攣性パーアンパネル(0.1–3.0 μM)は、すべてのSCO活性を抑制したのに対し、GABA_A受容体増強剤ミダゾラム(1.0–30 μM)は、現在のケア標準である神経活性ステロイド(NAS)アロプレグナノロン(0.1–3.0 μM)は、HASEを選択的に抑制し、そのエピメリック形態エルタノロン、ガナキセロン、アルファキソロン、XJ-42とは異なる薬理学的パターンであるLASEを増加させることによって、TETSによって引き起こされたパターンを正規化した。コルチゾールはTETSによって引き起こされたパターンを軽減することができず、>1 μMでそれらを増強しました。アロプレグナノロンとミダゾラムの組み合わせは、TETSトリガー SCO パターン、ESA パターン、およびより強力に強化された GABA 活性化 Cl の正規化において有意に効果的であった⁻電流、単独でどちらかの薬物よりも。

記事
の補足データを
表示

トリブジルチンはカルシウムレベルを変化させ、ミトコンドリアダイナミクス、および後根神経節ニューロン内のカルパインを活性化する 

シャネアン・フロス、クレイトン・マンセル、マディソン・マコーミック、ブービンダーP Sヴォーラ

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 342–355,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa193>

要約 ▲

トリブジルチン(TBT)は依然として世界的な健康上の懸念事項です。TBTへのヒト暴露の主な経路は、摂取または皮膚吸収のいずれかであるが、TBTの末梢神経系への影響はまだ調査されていない。そこで、ヒト血液サンプル中のTBTの観測濃度に類似した50~200nMの濃度で、インビトロ感覚下底根神経節(DRG)ニューロンをTBTに曝露しました。我々は、TBTがDRGニューロンにおいて広範な軸索変性および神経死を引き起こすことを観察した。さらに、TBTは細胞質とミトコンドリアの両方のカルシウムレベルの増加を引き起こし、ミトコンドリアダイナミクスを破壊し、ニューロンATPレベルを低下させ、カルパインの活性化につながることを発見しました。追加の実験は、カルパイン活性化の阻害が、TBTによる神経細胞骨格タンパク質の断片化および神経細胞死を妨げていることを実証した。従って、カルパイン活性化はTBT誘導末梢神経変性の主要な実行者であると結論付ける。

記事
の補足データを
表示

器官特異的毒物学

ヒト原発性心筋細胞におけるヒドロキシクロロキン、クロロキン、アジスロマイシンの心毒性ポテンシャル 
ピエール・ジョルダーン、ベレンジェール・デュモティエ、マルティン・トレーベール、ポールE ミラー、アンドレ・ゲッティ。

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 356-368,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa194>

要約 ▲

最近ではコロナウイルス病-2019(COVID-19)治療薬の開発に多大な取り組みが行われ、ヒドロキシクロロキン単独またはアジスロマイシンと組み合わせた治療が転用された。これらの薬物は、心毒性リスクを増加させるかもしれないが、このリスクの根底にある心筋細胞のメカニズムは、人間では十分に理解されていないまま。そこで、ヒト心臓の心筋細胞収縮系モデルにおけるこれらの薬物のプロ不整脈リスクと不変性作用を評価した。ヒドロキシクロロキンは低いプロ不整脈リスクを有することがわかったが、クロロキンとアジスロマイシンは高リスクと関連していた。ヒドロキシクロロキンのプロ不整脈リスクは、低レベルのKで高に変化したのに対し、Mgの高レベル⁺²⁺高ヒドロキシ

クロロキン濃度のプロ不整脈効果に対して保護。さらに、ヒドロキシクロロキンの治療濃度は、高温誘発性プロ不整脈の増強を引き起こさなかった。ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンのポリセラピーおよびこれらの薬物の逐次適用は、プロ不整脈リスク分類に影響を与えることも発見された。ヒドロキシクロロキンプロ不整脈リスクは、治療濃度でアジスロマイシンと組み合わせると高に変化した。しかし、治療濃度のヒドロキシクロロキンは、治療レベルを超える濃度でのみ、アジスロマイシンの心臓安全性プロファイルとそのプロ不整脈リスクに影響を与えた。また、ヒドロキシクロロキンとクロロキンは、アジスロマイシンではなく、マルチイオンチャネルブロックの特徴を示しながら収縮性が低下し、ヒドロキシクロロキンの収縮効果がアジスロマイシンによって廃止されたことを報告する。したがって、この研究は、COVID-19コンテキストのものを含む転用療法を評価する臨床試験を知らせる可能性を秘めています。さらに、COVID-19、マラリア、および炎症性疾患の新しい治療法に関する決定を知らせるための重要な早期発見経路として、ヒト心筋細胞収縮性ベースモデルの翻訳値を示す。

記事
の補足データを
表示

IFN γ との相乗性における鉛は、骨髄居住マクロファージに作用し、造血幹細胞の静止を増加させる 

イーバン・ジャオ, 銭李, ティン・ジュー, ジニー・ヘ, ペン・シュエ..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 369–382,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab001>

要約 ▲

鉛(Pb)は、私たちの生活環境に広く存在する非常に有毒な重金属です。Pbは免疫細胞の発達に影響を与えるが、現在までに、Pbが骨髄(BM)における造血幹細胞(HSC)に及ぼす影響は不明のままである。人々はユビキタスにPbにさらされ、HSCは人間の健康にとって不可欠であるため、PbがHSCに与える影響を理解することは公衆衛生にとって重要です。この研究では、1250 ppm Pbで治療された野生型B6マウスが、8週間飲料水を介して125ppm Pbを増加させなかったことがわかりました。さらに、HSCのPb増加静止は、BM居住マクロファージ(BM-M Φ)に対するPbおよびインターフェロン γ (IFN γ)の相乗作用に大きく依存していたが、HSC上のPbの直接作用には依存しないことがわ

かった。具体的には、安定した状態で、BM-MΦはHSC増殖を促進した。そしてPb処理の際に、IFN γ はBMで誘導され、その後、PBは、HSC増殖のためにBM-MΦを抑制するためにBM-MΦに作用し、HSCの静止を増大させる。我々の研究は、Pbが以前に認識されていなかったPbの毒性であったBM-MΦに対するPbとIFN γ の相乗作用を介してHSCの静止を増加させたことを示唆している。

記事
の補足データを
表示

規制科学、リスクアセスメント、意思決定

リソソーム蓄積によるラットのアンホテリック薬の多元体結晶堆積と難溶性塩酸塩への転換 

バーバラ・レンツ、アンドレアス・ブリンク、マイケル・J・ミハッチ、ベルント・アルトマン、ウルス・ニーダーハウザー ..

毒物学, 第180巻, 問題 2, 4月 2021, ページ 383–394,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa191>

要約 ▲

薬物候補の溶解度が低いのは主にバイオアベイラビリティに影響を及ぼすが、特に高用量が試験される場合には、薬物および代謝産物の溶解性が低いことも、組織内の沈殿につながる可能性がある。RO0728617は、以前に生理学的pHで良好な溶解性を示したが、ラット毒性試験で複数の組織で広範囲の結晶蒸着を受けた塩基性および酸性部分を有する両ホテリ化合物である。我々の調査の目的は、これらの知見とその基礎となるメカニズムをより良く特徴付け、医薬品開発プロセスで可能なスクリーニング方法を特定することであった。ラットRO0728617毒性試験で観察された主な顕微鏡的特徴は、複数の器官における結晶含有マクロファージの広範な浸潤であった。マトリックスアシストレーザー脱離/イオン化フーリエ変換イオンサイクロトン共鳴質量分析法は、これらの結晶が経口投与された親化合物を含み、電子顕微鏡検査によって局所性が内層質的および部分的に細胞内に部分的に染色可能であることが確認されたことを明らかにした。結晶形成は、リソソームにおける塩酸塩の塩酸塩の沈殿に続いて、細胞質ゾルと比較してpHが低く、塩化物濃度が高い化合物のリソソーム蓄積によって説明された。本研究は、薬物沈殿のリスクは、所定の用量で推定リソソーム薬物

濃度とリソソーム条件での化合物の溶解度を比較することによって評価できることを示している。

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

探る

著者

〇〇

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

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
UNIVERSITY PRESS

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 / AI Trial