

問題を一覧する

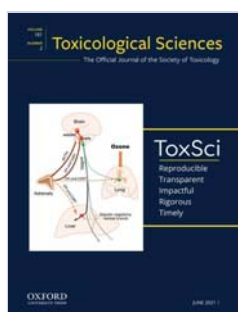
年

2021年

問題

181巻、2号、2021年6月、135～305ページ

[ボリュームで閲覧](#)



181巻、2号

2021年6月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#) [へ次へ>](#)

181巻、2号、2021年6月

現代のレビュー

心血管疾患における低レベルの金属汚染とキレート化—毒物学研究の熟した領域 

Francisco Ujueta、Ana Navas-Acien、Koren K Mann、Rakesh Prashad、Gervasio A Lamas

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、135～147ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab026](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab026)

[概要](#) ▲

心血管疾患は依然として世界中の主要な死因です。心血管予防にもかかわらず、従来の危険因子では説明できない残留リスクがあります。以前は人間にとって安全であると考えられていたレベルでさえ、金属汚染はアテローム性動脈硬化症の潜在的な危険因子である可能性があります。このレビューでは、鉛とカドミウムの2つの金属が、アテローム性動脈硬化症の因果関係を明らかにするのに十分な毒物学および疫学的証拠を示しているという証拠を調べます。基礎科学は、両方の金属が人間の心臓血管系に

および活性酸素種をもたらすことを示唆しています。これらはすべてアテローム性動脈硬化症です。疫学研究は、両方の金属が心血管疾患と関連していることを示しています、末梢動脈疾患、虚血性心疾患、心血管死など。このレビューでは、心血管疾患の病歴のある患者の金属負荷を減らし、心血管イベントを減らす可能性のある薬物療法として、エデト酸二ナトリウムベースのキレート化についても検討します。

[記事を見る](#)

バイオマーカー

特徴

ラットにおける薬物誘発性組織損傷の早期同定のための普遍的な毒性遺伝子シグネチャー 

Warren E Glaab、Daniel Holder、Yudong D He、Wendy J Bailey、David L Gerhold ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、148～159ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab038>

概要 ▲

遺伝子発現バイオマーカーパネルに依存する新しい安全性試験パラダイムは、薬剤候補を選択する前に、ラットの組織全体の薬剤誘発性損傷を簡単かつ迅速に特定するために開発されました。ここでは、初期のラットの安全性研究で使用するための組織の変性/壊死を診断する遺伝子発現シグネチャーの開発、認定、および実装について説明します。既知の毒物によって誘発された損傷に続いて、4つの優先組織（肝臓、腎臓、心臓、および骨格筋）にわたって一貫して調節された約400の差次的に発現された遺伝子が最初に同定された。これらの「ユニバーサル」遺伝子の数百が定量PCRに選択され、最も一貫性があり、応答性の高い転写産物が選択され、最終的な22遺伝子セットが得られ、そこから12遺伝子の一意のセットが各組織に最適なものとして選択されました。このアプローチは、毒性があまり一般的ではない4つの追加組織（脾臓、胃腸管、膀胱、精巣）に拡張されました。数学的アルゴリズムは、各組織の12遺伝子発現値を、0から1の間でスケールリングされ、正のしきい値セットである単一のメトリックに変換するために生成されました。肝臓、腎臓、心臓、骨格筋の場合、これは22の化合物のトレーニングセットを使用して確立され、パフォーマンスは約100の追加の化合物のセ

94%～100%の特異性が得られました。肝臓、腎臓、骨格筋、および心臓に対する感度54%～62%、特異性95%～98%。同様のパフォーマンスが、脾臓、胃腸管、膀胱、および精巣に関する15の研究のセット全体で観察されました。一緒にバンドルされ、

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臨床および翻訳毒性学

チロシンキナーゼ阻害剤誘発性ニューロパチーにおけるERKの役割の調査

David G Belair、Katelyn Sudak、Kimberly Connelly、Nathaniel D Collins、Stephan J Kopytek ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、160～174ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab033](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab033)

概要 ▲

化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、患者の治療選択肢を変え、候補薬の開発を停止させる可能性のある、一般的で衰弱させる有害事象です。ここでは、腫瘍治療として研究されている小分子細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）1/2阻害剤であるCC-90003の前臨床および臨床開発について説明するケーススタディを紹介します。フェーズIaの臨床試験では、CC-90003は、腫瘍治療のためのCC-90003の開発の中止に貢献した、有害な薬物関連の神経障害および神経毒性を誘発しました。犬におけるCC-90003の前臨床評価は、可逆的であった末梢神経障害と一致する臨床徴候および電気生理学的変化を明らかにしました。マウスは、CC-90003を毎日投与しても神経障害の兆候を示さず、げっ歯類は一般にCIPNをほとんど予測できないことを裏付けています。*invitro*アッセイ。CIPNの堅牢な*invitro*モデルが存在しないため、前臨床ニューロパシーの所見をヒトに翻訳することは困難であることが証明されています。多能性幹細胞由来末梢ニューロン（hiPSC-PN）の電気生理学に対するCIPN関連薬の影響を多電極アレイ（MEA）で調べるためのアプローチが取られました。hiPSC-PNsを用いたMEAアッセイは、臨床神経障害の発生率と一致して、CIPN関連薬であるシスプラチン、スニチニブ、コルヒチン、そして重要なことにCC-90003に感受性がありました。生化学的データ、*in vitro*でのすべての同様のERK阻害活性を有するCC-90003のためのMEAデータとそ

でのおそらくオフターゲットキナーゼ阻害およびトランスロケータタンパク質阻害と組み合わせたオンターゲットERK阻害を介したニューロンの電気生理学。このアプローチは、CIPNリスクを評価し、薬物誘発性ニューロパシーのメカニズムを調べるのに役立つ可能性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

新興技術、方法、およびモデル

InVitro肝臓モデルにおける非標的メタボロミクスと肝障害化合物のトランスクリプトミクスのベンチマーク濃度

David M Crizer、Sreenivasa C Ramaiahgari、Stephen S Ferguson、Julie R Rice、Paul E Dunlap ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、175～186ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab036](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab036)

概要 ▲

両方からの非標的メタボロミクスデータの解釈*in vivo*で、および生理学的に関連する*in vitro*でモデルシステムは、毒物学研究にとって引き続き重要な課題です。毒物学的反応の効力ベースのモデリングは、解釈の文脈と試験データの翻訳の柱として役立ってきました。この研究では、ベンチマーク濃度（BMC）分析による濃度応答モデリングの分解能を活用して、参照化合物のパネルに曝露されたHepaRG細胞の分化培養からの非標的メタボロミクスデータを解釈し、データを効力に合わせたフレームワークに統合します。トランスクリプトミクスデータ。この作業では、非標的液体クロマトグラフィー-質量分析により、使用済み培地中の10の曝露濃度で、ヒトに肝障害を引き起こさないことが知られている古典的なヒト肝障害化合物および比較化合物に対する生物学的反応を特徴づけました。観察された分析対象物の特徴（限られた代謝物が特定された）は、化合物によって誘発された出発点を導き出すためにBMCモデリングを使用して分析されました。結果は、肝障害化合物が、肝障害にめったに関連しないもの（すなわち、ショ糖、塩化カリウム）と比較して、濃度に関連した代謝反応の増加をもたらしたことを明らかにした。さらに、変更されたメタボロミクス機能の分布は、ハイスループットトランスクリプトミクスを使用して観察されたものとほぼ同等でした。塩化カリウム）。さらに、変更されたメタボロミクス機能の分布は、ハイスループットトランスクリ

カリウム)。さらに、変更されたメタボロミクス機能の分布は、ハイスループットトランスクリプトミクスを使用して観察されたものとほぼ同等でした。治療用量での暴露でヒトで観察される *invitro* で観察された生物学的反応。これらの結果は、ヒト肝障害の可能性の高感度で定量的な指標として、非標的メタボロミクスデータのBMCモデリングの有用性を示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

内分泌毒性学

エストロゲン化合物の単一細胞イメージングベースの発がん性ハザード評価のための生理学的に関連するエストロゲン受容体アルファ経路レポーター 

[Britt Duijndam](#)、[Annabel Goudriaan](#)、[Tineke van den Hoorn](#)、[Wanda van der Stel](#)、[Sylvia LeDévédec](#) ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、187～198ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab037](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab037)

概要 ▲

エストロゲン受容体 α (ER α) は、リガンド誘導性転写因子の核内ホルモン受容体ファミリーに属し、細胞の成長や増殖などの生物学的プロセスにおける遺伝子ネットワークを調節します。エストロゲン活性を有する化合物によるこれらのネットワークの破壊は、予定外の細胞増殖などの有害な結果をもたらす、最終的には腫瘍形成に至る可能性があります。破壊的な活性化を通常の生理学的反応と区別するには、特定の有害な結果につながるさまざまな重要なイベント間の関係を定量化することが不可欠です。この目的のために、3つのER α 標的遺伝子 (*GREB1*、*PGR*、および) の細菌人工染色体ベースのタグ付けによるER α 誘導性増殖のための蛍光タンパク質MCF7レポーター細胞株を確立しました。*TFF1*。これらの標的遺伝子は、非遺伝子毒性発がん物質およびER α アゴニストである17 β -エストラジオールによってER α 依存的に誘導され、ER α 依存性の細胞周期の進行および増殖に不可欠です。3つのGFPレポーター細胞株は詳細に特徴づけられ、17 β -エストラジオールへの曝露時に異なる活性化ダイナミクスを示しました。さらに、彼らは、検証されたOECD試験方法と同様の感度で、異なる効力の他の確立された参照エストロゲン化合物に応答して特定の活性化を示しました。この研究は、これらの蛍光レポーター細胞株を使用して、ER α 経路

監視し、より機械的な洞察を得ることで、ヒトにおけるエストロゲン化合物の潜在的な発がん性の詳細な評価を可能にすることを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

環境毒性学

相対的効力特性評価のプラットフォームとしての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に曝露されたヒト初代肝細胞スフェロイドのハイスループットトランスクリプトミクス分析 

アンドレア・ローワン・キャロル、アンソニー・リアドン、カレン・レイングターナー、レミガニエ、アンドリュー・ウィリアムズ ...

Toxicological Sciences, 第181巻、第2号、2021年6月、199～214ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab039](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab039)

概要 ▲

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) は、その広範な使用と持続性のために、環境中に広く見られます。いくつかのPFASは十分に研究されていますが、ほとんどのPFASには、人の健康への危険性とリスク評価を通知するための毒性データがありません。この研究では、4つのモデルPFASに焦点を当てました：パーフルオロオクタン酸 (PFOA; 8炭素)、パーフルオロブタンスルホン酸 (PFBS; 4炭素)、パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS; 8炭素)、およびパーフルオロデカンスルホン酸 (PFDS; 10炭素)。ヒト初代肝細胞スフェロイド (10人のドナーからプール) を各PFASの10濃度に曝露し、4つの時点で分析しました。このアプローチの目的は、

(1) PFASによって媒介される遺伝子発現の変化を特定し、
(2) 生物学的反応の類似性を特定し、(3) ベンチマーク濃度分析を通じてPFASの効力を比較することです。(4) 生物活性曝露率 (毎日のヒト曝露に対する生物学的反応が発生する濃度の比率) を導き出す。すべてのPFASは、コレステロール生合成および脂質代謝経路の転写変化を誘発し、PPAR α の活性化を予測しました。PFOSは最も転写活性を示し、PFDSと非常に類似した遺伝子発現プロファイルを示しました。PFBSは、転写の変化が最も少なく、ベンチマーク濃度が最も高かった (つまり、最も強力ではなかった)。データは、これらのPFASが共通の分子標的と毒性を持っている可能性を示しています

について導き出されたトランスクリプトミクス生物活性曝露率は、リスク評価でげっ歯類の頂端エンドポイントを使用して導き出されたものと同等でした。

記事を見る 補足データ

有機リン系難燃剤、高度にフッ素化された化学物質、および妊娠中期の胎盤の発達と疾患のバイオマーカー 

Julia R Varshavsky、Joshua F Robinson、Yan Zhou、Kenisha A Puckett、Elaine Kwan ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、215～228ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab028](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab028)

概要 ▲

パーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) と有機リン系難燃剤 (OPFR) は、胎盤を介した合併症や母体と胎児の健康への悪影響に寄与する可能性のある化学物質です。妊娠中の影響のバイオマーカーに関連してこれらの化学物質を調査した研究はほとんどありません。妊娠中期の132人の健康な妊婦で12個のPFASと4個の尿中OPFR代謝物を測定し、胎盤の発達と疾患のバイオマーカーを含むサブセットを調べました ($n = 62$)。分子バイオマーカーには、インテグリン $\alpha - 1$ (ITGA1)、血管内皮カドヘリン (CDH5)、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ-1 (MMP1) が含まれていました。形態学的エンドポイントには、胎盤ストレスの潜在的な指標と細胞栄養芽層 (CTB) を介した子宮動脈リモデリングの程度が含まれていました。血清PFASおよび尿中OPFR代謝物は、サンプルの約50%～100%で検出されました。最も普及しているPFASは、パーフルオロノナン酸 (PFNA)、パーフルオロオクタン酸 (PFOA)、およびパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) であり、幾何平均 (GM) レベルは約1.3～2.8 (1.2～3.1の95%信頼限界) ng / ml他のPFASの ≤ 0.5 ng / mlと比較して。ジフェニルホスフェート (DPhP) およびビス (1,3-ジクロロ-2-プロピル) ホスフェート (BDCIPP) は、最も一般的なOPFR代謝物であり、GMは2.9 (95%CI : 2.5–3.4) および3.6 (95%CI : 2.2) でした。-3.1) ng / ml、それぞれ<リン酸ビス (2-クロロエチル) (BCEP) およびリン酸ビス (1-クロロ-2-プロピル) (BCIPP) の場合は1 ng / ml。PFASまたはOPFRとITGA1またはCDH5免疫反応性との逆相関、および複数の基底板領域における胎盤ストレスの指標との正の関連が見つかりました。こ

に寄与する可能性があることを示しています。血圧と脂質濃度との関連は、さらなる調査が必要です。これは、ヒト組織で直接測定された胎盤バイオマーカーを用いたこれらの化学物質の最初の研究であり、特定のバイオマーカーが脆弱な発達期間中の曝露の敏感な指標であることを示唆しています。PFASまたはOPFRとITGA1またはCDH5免疫反応性との逆相関、および複数の基底板領域における胎盤ストレスの指標との正の関連が見つかりました。これは、これらの化学物質が異常な胎盤形成と将来の健康リスクに寄与する可能性があることを示しています。血圧と脂質濃度との関連は、さらなる調査が必要です。これは、ヒト組織で直接測定された胎盤バイオマーカーを用いたこれらの化学物質の最初の研究であり、特定のバイオマーカーが脆弱な発達期間中の曝露の敏感な指標であることを示唆しています。PFASまたはOPFRとITGA1またはCDH5免疫反応性との逆相関、および複数の基底板領域における胎盤ストレスの指標との正の関連が見つかりました。これは、これらの化学物質が異常な胎盤形成と将来の健康リスクに寄与する可能性があることを示しています。血圧と脂質濃度との関連は、さらなる調査が必要です。これは、ヒト組織で直接測定された胎盤バイオマーカーを用いたこれらの化学物質の最初の研究であり、特定のバイオマーカーが脆弱な発達期間中の曝露の敏感な指標であることを示唆しています。

記事を見る

肝臓のオゾン誘発代謝機能障害における肝迷走神経緊張の役割 

キャサリンHコロナ、アンドレスRヘンリケス、ジョンSハウス、アリソンAモツィンガー-レイフ、デヴィンAレウエル...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、229～245ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab025](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab025)

概要 ▲

大気汚染は、代謝性疾患や脂肪肝のような変化に関連しています。オゾンは、神経内分泌の活性化を通じて代謝過程の肝臓遺伝子発現を変化させることを示しました。この研究は、オゾンによって誘発される変化をさらに特徴づけ、副交感神経の影響を軽減する肝迷走神経切断術（HV）の影響を判断することを目的としています。12週齢のオスのWistar-Kyotoラットは、空気またはオゾンへの暴露の5～6日前にHVまたは偽手術を受けた（0

傷、高血糖、耐糖能異常、および循環コレステロール、トリグリセリド、およびレプチンの増加は、HVおよび偽手術を受けたラットで類似していた。ただし、循環インスリンの減少とHDLおよびLDLの増加は、オゾンに曝露されたHVラットでのみ観察されました。オゾン曝露は、偽ラットとHVラットの両方で肝臓遺伝子発現の変化をもたらしました（偽>HV）が、HVは空気曝露ラットの発現を変化させませんでした。上流の標的分析により、オゾンによって誘発されたトランスクリプトミクスの変化は、偽ラットとHVラットの両方で糖質コルチコイドを介したプロセスによって誘発された反応と類似していることが明らかになりました。ストレス、代謝経路、および免疫監視に対する細胞応答を反映するオゾン誘発性変化の方向性は、偽ラットとHVラットで類似していた。ただし、細胞周期、再生、増殖、細胞増殖、および生存を調節する経路は、偽のラットとHVラットの間で方向的に反対の方法でオゾンによって濃縮されました。結論として、副交感神経支配は、ストレスを介した代謝変化に影響を与えることなく、細胞の成長と再生のためのオゾン誘発性肝臓転写応答を調節しました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

ばく露科学

特徴

青年期の不均一なストックラットにおけるビスフェノールF曝露は成長と肥満に影響を与える 

[Valerie A Wagner](#)、[Karen C Clark](#)、[Leslie Carrillo-Sáenz](#)、[Katie A Holl](#)、[Miriam Velez-Bermudez](#) ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、246～261ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab035>

概要 ▲

ビスフェノールF（BPF）は、ポリカーボネートや消費者製品の製造においてビスフェノールAにますます置き換わっています。ヒトまたはモデル生物におけるBPFの心臓代謝効果は明確ではなく、これまでの研究では、BPF誘発性の心臓代謝特性に対する感受性に対する遺伝的背景の役割を調査していません。このプロジェクトの主な目標は、BPF曝露が、遺伝的に不均一な集団である雄のN：NIH不均一ストック（HS）ラットの成長と肥満に影響を与えるかどうかを判断することでした。オスのHSラットの

ール中の1.125 µg / ml BPFのいずれかに、3週齢から飲料水中で5週間ランダムに暴露しました。水の消費量と体重は毎週測定され、体組成は核磁気共鳴を使用して決定されました。尿と糞便は代謝ケージに集められ、血液と組織は研究の終わりに集められました。BPFに暴露されたラットは、心臓代謝性疾患の危険因子である体の成長と腹部脂肪症の有意な増加を示しました。BPFに暴露されたラットでは尿量が増加し、クレアチニンクリアランスが増加する傾向が見られました。また、ビスフェノール代謝酵素とビスフェノール誘発表現型の間の最初の関係を報告します。重要な表現型の予備的な遺伝率の推定値は、BPF暴露が形質の変動を変える可能性があることを示唆しています。これらの発見は、心臓代謝性疾患の危険因子としてのBPF暴露を支持し、HSラットが代謝の健康に対するBPF相互作用によって遺伝子を解剖するための有用なモデルになることを示しています。BPFに暴露されたラットは、心臓代謝性疾患の危険因子である体の成長と腹部脂肪症の有意な増加を示しました。BPFに暴露されたラットでは尿量が増加し、クレアチニンクリアランスが増加する傾向が見られました。また、ビスフェノール代謝酵素とビスフェノール誘発表現型の間の最初の関係を報告します。重要な表現型の予備的な遺伝率の推定値は、BPF暴露が形質の変動を変える可能性があることを示唆しています。これらの発見は、心臓代謝性疾患の危険因子としてのBPF暴露を支持し、HSラットが代謝の健康に対するBPF相互作用によって遺伝子を解剖するための有用なモデルになることを示しています。BPFに暴露されたラットは、心臓代謝性疾患の危険因子である体の成長と腹部脂肪症の有意な増加を示しました。BPFに暴露されたラットでは尿量が増加し、クレアチニンクリアランスが増加する傾向が見られました。また、ビスフェノール代謝酵素とビスフェノール誘発表現型の間の最初の関係を報告します。重要な表現型の予備的な遺伝率の推定値は、BPF暴露が形質の変動を変える可能性があることを示唆しています。これらの発見は、心臓代謝性疾患の危険因子としてのBPF暴露を支持し、HSラットが代謝の健康に対するBPF相互作用によって遺伝子を解剖するための有用なモデルになることを示しています。また、ビスフェノール代

ます。重要な表現型の予備的な遺伝率の推定値は、**BPF**曝露が形質の変動を変える可能性があることを示唆しています。これらの発見は、心臓代謝性疾患の危険因子としての**BPF**曝露を支持し、**HS**ラットが代謝の健康に対する**BPF**相互作用によって遺伝子を解剖するための有用なモデルになることを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

免疫毒性学

混合物中の甲状腺破壊化学物質はアフリカツメガエルオタマジャクシの胸腺細胞分化を混乱させる 

[コナーCマクガイア](#)、[Bペイジローレンス](#)、[ジャックロバート](#)

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、262～272ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab029](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab029)

概要 ▲

内分泌かく乱化学物質（EDC）は、視床下部-下垂体-甲状腺軸を混乱させ、人間と野生生物の健康に影響を与える可能性があります。甲状腺ホルモン（TH）は、代謝、成長、および分化の重要な調節因子です。周産期はTHに最も依存しているため、THを破壊する化学物質に対して脆弱です。周産期発育中のTHシグナル伝達の調節不全は、成熟期のT細胞機能を弱める可能性があり、TH破壊化学物質が胸腺細胞の発育を混乱させる可能性があるかどうかという疑問が生じます。アフリカツメガエルの使用オタマジャクシをモデルとして、汚染された水に見られる濃度と同様の濃度の一般的な水性TH破壊化学物質の混合物への曝露後のTH破壊効果と胸腺細胞の変化を測定しました。この混合物には、ナフタレン、エチレングリコール、エトキシ化ノニルフェノール、およびオクチルフェノールが含まれており、TH破壊活性が実証されています。甲状腺の肥大様の病状と変態の遅延に加えて、混合物への曝露は、TH受容体が誘導するKrüppel様因子9転写因子の転写に拮抗し、甲状腺刺激ホルモン遺伝子の発現を有意に上昇させました。これは、甲状腺細胞を調節する2つの遺伝子です。分化。重要なことに、この混合物への曝露はゼノブスの数を減らしました未成熟な皮質胸腺細胞特異的抗原（CTX +）および成熟したCD8 +胸腺細胞に対して、外因性TH（T3）との同時曝露は効果を無効にしました。混合物の各化学物質を個別にテストした場合、エチレングリコールのみが脳、胸腺遺伝子発現、およびCD8 +胸腺細胞に対して有意なアンタゴニスト効果

性経路を介して胸腺細胞の発達を混乱させるために、各化学物質単独よりも強力であり、胸腺細胞の発達に対するTHの影響を研究するための出発点を提供することを示唆しています。

[記事を見る](#)

分子、生化学的、およびシステム毒性学

FXR-デオキシコール酸-TNF- α 軸はアセトアミノフェン誘発性肝毒性を調節します 

Tingting Yan、Nana Yan、Hong Wang、Tomoki Yagai、Yuhong Luo ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、273~284ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab027](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab027)

概要 ▲

アセトアミノフェン (APAP) の過剰摂取による肝毒性の特異な特徴と重症度により、APAPによる肝毒性の素因とメカニズムを特定することが必要かつ緊急になります。ファルネソイドX受容体 (FXR) は、胆汁酸の恒常性を制御し、さまざまな肝疾患の進行を調節します。マウスのグローバルFXR欠損はAPAP中毒を強化しますが、メカニズムはとらえどころのないままです。この研究では、APAP誘発毒性に対する感受性の増加がグローバル *Fxr*ヌル (*Fxr*^{-/-}) マウスで見られましたが、肝細胞特異的またはマクロファージ特異的 *Fxr*では観察されませんでした。-ヌルマウス。これは、グローバルなFXR欠損が、体系的な胆汁酸ホメオスタシスの破壊を介してAPAP肝毒性を増強することを示唆しています。確かに、より多くの酸蓄積胆汁グローバルで発見された *Fxr*を^{-/-} 2% コレスチラミン食負荷が血清胆汁酸が減少し、グローバルにAPAPの肝毒性を緩和しながら、マウス *Fxr*を^{-/-}マウス、APAP毒性にその胆汁酸の蓄積の寄与を示唆しています。胆汁酸は、マクロファージを誘導して、APAP肝毒性を増強することが知られている腫瘍壊死因子- α (TNF- α) を放出することが疑われました。インビトロでは、二次胆汁酸代謝物であるデオキシコール酸 (DCA) が *Tnfa* を有意に誘導しました mRNA および用量依存的にマクロファージからのTNF- α 放出が増強されたが、同じ用量のDCAは培養初代肝細胞におけるAPAP毒性を直接増強しなかった。インビボでは、DCAはTNF- α 放出を増強し、APAP毒性を増強しました。これらは両方とも、特定のTNF- α アンタゴニストであるインフリキシマブによって廃止されました。これらの結果は、APAPの臨床的に安全な使用を導く

らかにしています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

マウス肝臓のアリール炭化水素受容体によって調節される新規遺伝子を同定するための遺伝学に基づくアプローチ 

Amanda Jurgelewicz、Peter Dornbos、Melanie Warren、Rance Nault、Anooj Arkatkar ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、285～294ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab032](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab032)

概要 ▲

アリール炭化水素受容体 (AHR) は、非アルコール性脂肪性肝疾患を含むいくつかの代謝性疾患に関連する環境センサーの **Per-Arnt-Sim** スーパーファミリーのリガンド活性化転写因子です。過去の研究は少数の近交系に焦点を合わせているため、AHRによる疾患の遺伝的変異の影響に関しては不明な点が多くあります。最近、ヒトの間で個体ばらつきの広範囲の存在は、**2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-**に応答して報告された **P -dioxin (TCDD)**、AHRの原型リガンド。この研究では、**14**の多様なマウス系統のパネルを**10**日間TCDDに曝露して、遺伝的背景全体にわたるAHRを介した応答を特徴づけました。TCDDへの反応は、遺伝的背景に大きく依存しています。マウスは**4**つのうちの**1**つを運びますがAHRリガンドへの親和性に影響を与えることが知られている **Ahr** 対立遺伝子では、AHRシグナル伝達の新規遺伝子修飾因子の存在を示唆する有意な対立遺伝子内変動が観察されました。回帰ベースのアプローチを使用して、AHRによって調節される遺伝子、および/またはTCDDによって誘発される表現型に関連する遺伝子をスキャンしました。アプローチは、おそらく肝臓TCDD負荷（との関連に基づいて、AHRによって調節される新規で**2**そのうち**7**つの遺伝子は、同定された $p \leq 0.05$) を。最後に、我々は**1**つの遺伝子を同定 **DIO1** 株の多様なセット（全体の体脂肪率の変化と関連していた、 $P \leq 0.05$) を。全体として、この研究の結果は、AHRによって推定的に調節されている新規遺伝子を特定する際の遺伝学に基づくアプローチの力を実証しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臓器特異的毒性学

胆汁うっ滞性肝障害から保護します [Jing Liu](#)、[Yang Fan](#)、[Hang Yu](#)、[Tong Xu](#)、[Chunze Zhang](#) ...

Toxicological Sciences、第181巻、第2号、2021年6月、ページ295～305、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab034](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab034)

概要 ▲

胆汁うっ滞は、肝障害の最も重篤な症状の1つであり、治療の選択肢は限られています。尿酸（UA）合成の阻害剤であるアロプリノール（AP）は、いくつかの肝疾患における肝障害を予防することが報告されています。ただし、APが肝内胆汁うっ滞性肝障害から保護するかどうかと胆汁うっ滞の病因におけるUAの役割は不明であります。この研究では、APが α -ナフチルイソチオシアネート（ANIT）によって誘発された肝内胆汁うっ滞のマウスモデルにおける肝障害を軽減したことを報告しました。APは、ANIT処理マウスの肝臓におけるグルタチオンの枯渇、炎症、または胆汁酸代謝に有意な影響を示しませんでした。代わりに、APはANIT処理マウスの肝臓における脂肪酸 β 酸化を有意に改善しました。これはPPAR α の活性化に関連していました。外因性および内因性の両方のUAがNF- κ Bを介した炎症の抑制を介してANIT治療マウスの肝障害を予防したため、胆汁うっ滞性肝障害に対するAPの保護効果はUAの枯渇に起因しませんでした。結論として、本研究は、APの治療的使用と胆汁うっ滞性肝障害におけるUAの役割についての新しい展望を提供します。

記事を見る



フロントの問題



目次

すべての問題

[About Toxicological Sciences](#)[Editorial Board](#)[Policies](#)[Author Guidelines](#)[Facebook](#)[Twitter](#)[Purchase](#)[Recommend to your Library](#)[Advertising and Corporate Services](#)[Journals Career Network](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2021 Society of Toxicology

[About Us](#)[Contact Us](#)[Careers](#)[Help](#)[Access & Purchase](#)[Rights & Permissions](#)[Open Access](#)[Potentially Offensive Content](#)

Connect

[Join Our Mailing List](#)[OUPblog](#)[Twitter](#)[Facebook](#)[YouTube](#)[Tumblr](#)

Resources

[Authors](#)[Librarians](#)[社会](#)[スポンサーと広告主](#)[プレス&メディア](#)[エージェント](#)

探検

[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プレスは、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、および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©2021Oxford University Press](#)[プライバシーポリシー](#)[アクセシビリティ](#)[法的通知](#)[クッキーポリシー](#)[サイトマップ](#)