

問題を一覧する

年

2021年

問題

182巻、1号、2021年7月、1～158ページ

[ボリウムで閲覧](#)



182巻、1号

2021年7月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#) [へ次へ>](#)

182巻、1号、2021年7月

現代のレビュー

初期胚発生、幹細胞性の維持、および組織修復におけるア
リール炭化水素受容体の収束的役割 FREE

[Hesbon A Zablon](#)、[Chia-I Ko](#)、[Alvaro Puga](#)

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、1～9ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab050>

概要 ▲

アリール炭化水素受容体 (AHR) は、環境毒物のセンサーおよび生体異物リガンドの代謝解毒のメディエーターとしての適応的役割でよく知られているリガンド活性化転写因子です。さらに、増え続ける実験データは、AHRが細胞生理学および胚発生の重要な機能を調節しているという明白な証拠を提供しています。最近の研究では、ナイーブAHR (つまり、生体異物には結合されていないが内因的に活性化されている) が、胚性幹細胞の多能性の維持、組織修復、および癌幹細胞の幹細胞性の調節

に応じて、**AHR**は多能性遺伝子**Oct4**および**Nanog**の発現を抑制します細胞の可塑性と幹細胞性を抑制しながら、分化を促進します。これらのプロセスでは、**AHR**を介したコンテキスト応答と結果は、シグナル伝達経路、遺伝子ネットワーク、および細胞型固有のゲノム構造における相互作用パートナーの変化によって決定されます。このレビューでは、**AHR**が転写レベルで遺伝子発現を調節するための新たなメカニズムとして、**AHR**を介したゲノム構造の変化に焦点を当てています。集合的な証拠は、この受容体を、その破壊が胚発生、組織修復、および幹細胞性の維持または喪失に影響を与える複数の生物学的プロセスを接続する生理学的ハブとして位置付けています。

[記事を見る](#)

生体内変化、トキシコキネティクス、および薬物動態

鼻のみの吸入暴露、腹腔内注射、および強制経口投与後の雄**SpragueDawley**ラットにおける**NNK**のトキシコキネティクスおよび遺伝子毒性研究

[Shu-Chieh Hu](#), [Matthew S Bryant](#), [Estatira Sepehr](#), [Hyun-Ki Kang](#), [Raul Trbojevic](#) ...

Toxicological Sciences, 第182巻、第1号、2021年7月、10~28ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab049](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab049)

概要 ▲

タバコ特有のニトロソアミン**NNK** [4- (メチルニトロサミノ) -1- (3-ピリジル) -1-ブタノン]は、タバコ製品とタバコの煙に含まれています。**NNK**は、強力な遺伝子毒性およびヒトの肺発がん物質です。しかしながら、**NNK**のトキシコキネティクス (TK) および遺伝毒性のために限られた吸入データがあり、インビボでは。本研究では、 5×10^{-5} 、 5×10^{-3} 、0.1、または50 mg / kg体重 (BW) の**NNK**、75%プロピレングリコール (ビヒクル対照)、または空気 (偽対照) を雄の**Sprague-Dawley** (SD) ラット (9~10週齢) に投与した。1時間の鼻のみの吸入 (INH) 暴露。比較のために、同じ用量の**NNK**を、腹腔内注射 (IP) および強制経口投与 (PO) を介して雄のSDラットに投与しました。血漿、尿、および組織標本を指定された時点で収集し、**NNK**とその主要代謝物である4- (メチルニトロサミノ) -1- (3-ピリジル) -1-ブタノール (NNAL) のレベルおよびDNA付加体Oの組織レベルを分析しました。⁶⁻

回帰プログラムを使用して実行されました。遺伝子毒性サブグループでは、コメットアッセイ分析のために投与後3時間で組織を収集しました。全体として、TKデータは、3つの経路を介したNNK投与後、NNKが急速に吸収され、NNALに広範囲に代謝されることを示しました。IPルートはNNKへの最大の全身曝露を持っていました。NNALへのNNK代謝は、IPまたはPOよりもINHを介した方が効率的であるように見えました。NNKは、3つの経路を介して複数の組織でDNA損傷の有意な増加を誘発しました。この研究の結果は、TKとNNKの遺伝子毒性に関する新しい情報と理解を提供します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臨床および翻訳毒性学

ゼブラフィッシュモデルにおける新規ルテニウムベースのメタロドラッグの抗癌活性および*invitro*から*invivo*での機構的再現 

[ブルターニユFカラス](#)、[ジョーダンMホッツ](#)、[ブライアンMグラール](#)、[クリスティンRテレス](#)、[ビクトリアLディボナ](#) ..

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、29～43ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab041](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab041)

概要 ▲

ルテニウムは、分子の配位が多様であるため、化学療法の金属コアとして人気があります。新しいメタロドラッグは高速で合成されるため、私たちの研究には、抗がん剤としての初期評価を促進するためのゼブラフィッシュでのアッセイが含まれていました。ここでは、新規メタロドラッグ（PMC79およびLCR134）と、広く使用されているプラチナベースの化学療法剤であるシスプラチンを評価しました。このモデルは、抗がん特性を特徴づけ、以前の*invitro*の結果を*invivo*で再現できると仮定しました。我々の発見は、PMC79とLCR134の抗癌特性が類似しており、シスプラチンよりも毒性が低いことを示唆している。PMC79およびLCR134のLOAEL（それぞれ3.9 μ Mおよび13.5 μ m）以下で24～72時間暴露すると、血管の発達および尾翼の再生が損なわれます。幼虫のライブイメージングによる血管検査は、明確な局所的な抗血管新生の影響を明らかにしました。VEGF-HIF経路とベータアクチンの遺伝子発現の有意な減少は、曝露後に生物全体で観察された形態学的影響を説明する

尾翼切断は、組織の再生と細胞分裂を阻害しましたが、シスプラチンとは異なり、正常な細胞増殖には影響しませんでした。これは、Ru薬がシスプラチンよりも癌細胞を標的とするのにより選択的である可能性があることを示唆しています。さらに、**invitro**メカニズムが確認されました。PMC79は、**in vivo**で幼虫およびP糖タンパク質トランスポーターの細胞骨格形成を破壊し、化学療法薬のオフターゲット効果を制限する可能性のある低用量で阻害されました。私たちの結果は、メカニズムとオフターゲット効果を評価するためのメタロドラッグ研究でゼブラフィッシュを使用することの価値を示しています。この記事で報告された調査結果に照らして、PMC79とLCR134の将来の調査は高等脊椎動物モデルで保証されます。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発生および生殖毒性学

△への曝露後のトランスクリプトームの変化や発達毒性におけるカンナビノイド受容体およびPPAR γ の役割⁹-テトラヒドロカンナビノール及びカンナビジオール

Zacharias Pandelides、Neelakanteswar Aluru、Cammi Thornton、Haley E Watts、Kristine L Willett

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、44～59ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab046](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab046)

概要 ▲

幼少期または妊娠中のカンナビノイド含有製品の人間による消費は増加しています。ただし、初期のライフステージ△9-テトラヒドロカンナビノール (THC) とカンナビジオール (CBD) の毒性に関与する分子メカニズムに関する情報は非常に不足しています。ここで、幼虫のゼブラフィッシュ (ダニオレリオのは) THC-とCBD媒介性トランスクリプトームに変更および発達毒性におけるカンナビノイド受容体 (CNR) 1,2およびペルオキシソーム増殖因子活性化因子受容体 γ (PPAR γ) の役割を測定するために使用しました。96時間後受精 (hpf) $cnr^{+/+}$ のトランスクリプトミクスプロファイリング4 μ M THCまたは0.5 μ M CBDに曝露された胚 (6～96 hpf) は、THCおよびCBDに対してそれぞれ904および1095遺伝子の差次的発現を示し、共通して360を示しました。THCおよびCBDデータセットが豊富なKyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 経

ナル伝達に関連する経路が含まれていました。THC曝露は、*cnr*^{+/+}と比較して*cnr1*^{-/-}および*cnr2*^{-/-}魚の死亡率および変形（心膜および卵黄嚢浮腫、長さの減少）の増加を引き起こし、Cnr受容体が保護経路に関与していることを示唆しています。逆に、*cnr1*^{-/-}幼虫は、CBDによって誘発される奇形、死亡率、およびCnr1がCBDを介した毒性に関係している行動の変化に対してより耐性がありました。行動（移動距離の減少）は、THCおよびCBD曝露に対して最も敏感なエンドポイントでした。*cnr*^{+/+}および*cnr2*^{-/-}株におけるPPAR γ 阻害剤GW9662およびCBDへの同時曝露は、CBD単独と比較してより多くの有害な結果を引き起こしましたが、*cnr1*^{-/-}魚ではそうではなく、PPAR γ がCnr1の下流のCBD代謝に役割を果たすことを示唆しています。まとめると、PPAR γ 、Cnr1、およびCnr2は、カンナビノイドの発生毒性において重要な役割を果たし、Cnr1が最も重要です。

記事を見る 補足データ

ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤イトラコナゾールがラット卵巣の発達に及ぼす影響 
ハンナ・カタリナ・リリス・ヨハンソン、カミラ・タクスヴィグ、グスタフ・ペダー・モール・オルセン、テルジェ・スヴィンゲン

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、60～69ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab048](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab048)

概要 ▲

初期の卵巣の発達は、主にホルモンに依存しないと考えられています。それでも、内分泌かく乱化学物質への胎児の曝露と女性の生殖障害との間には関連性があります。これは、すでに確立されているホルモン系への干渉ではなく、卵巣内分泌機能の確立に対する摂動によって説明できる可能性があります。この研究では、モデル化合物として抗真菌性イトラコナゾールを使用し、HHを破壊する化学物質への曝露によって、正しい卵巣発達の中心的な経路であるヘッジホッグ（HH）シグナル伝達が破壊されるかどうかを調べます。卵巣卵胞膜細胞の代理として使用されるマウスライディッヒ細胞株TM3では、イトラコナゾール曝露は、*Gli1*などのHHシグナル伝達の下流の遺伝子に抑制効果をもたらしました。。外植されたラット卵巣（妊娠22日目または生後3日目）を30 μ Mイトラコナゾールに72時間曝露すると、*Ihh* / *Dhh*で以前に観察されたものと同様に、*Ihh*、*Gli1*、*Ptch1*、および*Smo*の発現が変化してHHシグナル伝達経路の遺

ラットの母動物を50mg / kg体重/日に暴露しても、子孫の卵巣に観察可能な変化は誘発されなかった。全体として、私たちの結果は、HHシグナルディスrupterが卵巣の発達に影響を及ぼし、女性の生殖の健康に長期的な影響を与える可能性があることを示唆しています。しかし、強力なHH阻害剤は、卵巣形成不全を引き起こす用量よりも低い用量で重度の催奇形性効果を引き起こす可能性が高いため、生殖障害に関する懸念は、他の卵巣または内分泌かく乱物質と組み合わせた低濃度のHHかく乱物質の存在です。

[記事を見る](#)

環境毒性学

マルトールフレーバーの電子ニコチンデリバリーシステム蒸気の直接および中古の曝露レベルはアミノ酸代謝を破壊します

Zachery R Jarrell、Matthew Ryan Smith、Xiaojia He、Michael Orr、Dean P Jones ...

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、70〜81ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab051](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab051)

概要 ▲

電子ニコチンデリバリーシステム (ENDS) の使用は、一般的に安全と見なされている、タバコの使用に代わる人気のあるものになっています。ENDS蒸気の生成に使用される電子液体には、通常、マルトールなどの香料が含まれていますが、ENDSの使用による肺の健康への影響についてはほとんど調査されていません。本研究では、マルトール風味のENDS蒸気への直接 (3.9 mM) および中古 (3.9 μ M) の曝露レベルが肺代謝に及ぼす影響を調べました。ヒトの肺気管支上皮細胞は、ロボットシステムを使用してENDS蒸気に曝露され、曝露の生成と送達が制御され、代謝への影響が高解像度メタボロミクスを使用して評価されました。結果は、e-リキッド中のマルトールが、直接および間接の両方の曝露レベルで肺気道上皮細胞代謝に影響を与えることを示しています。マルトールの影響はアミノ酸代謝で最も顕著に見られましたが、酸化ストレスは、e-液体のみおよびマルトールを含むe-液体を含むすべてのENDS蒸気への曝露で観察されました。直接暴露の多くの影響は、中古暴露でも観察され、肺代謝と肺疾患のリスクに対するフレーバーENDS蒸気の直接お

唆しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) は、カロリー制限とメトホルミンの有益な効果を阻止します

Deanna M Salter、Wei Wei、Pragati P Nahar、Emily Marques、Angela L Slitt

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、82～95ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab043](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab043)

概要 ▲

カロリー制限 (CR)、食事療法の変更、および運動の組み合わせは、肥満と非アルコール性脂肪性肝疾患を逆転させるための推奨される治療法です。肝臓では、CRは肝臓の代謝を脂質貯蔵からAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) などの脂質利用経路にシフトします。パーフルオロオクタンスルホン酸

(PFOS) は、以前は防汚剤や粘着防止剤に使用されていたフッ素系界面活性剤であり、比較的低用量の曝露後にマウスの肝脂質を増加させる可能性があります。PFOS投与がCRを妨げるという仮説を検証するために、成体のオスのC57BL / 6Nマウスに、ビヒクル (水) または100 μ g PFOS / kg / 日を6週間、自由にまたは25%低カロリー食を与えました。CRだけで肝臓の脂質と耐糖能が改善されました。PFOSは、CRによる体重減少を有意に変化させませんでした。白色脂肪組織の量、または6週間にわたる肝臓の重量。しかし、PFOSは、自由に摂食し、CRを受けた両方のマウスで、肝臓のトリグリセリド蓄積を増加させました。これは、肝臓でのリン酸化AMPK発現の低下と関連していた。グルカゴン (100 nM) 処理は肝細胞でグルコース産生を誘発し、これはPFOS (2.5 μ M) 同時処理でさらにアップレギュレーションされました。次に、観察された変化がAMPKシグナル伝達に関連しているかどうかを調べるために、HepG2細胞をメトホルミンまたはAICARのみ、またはPFOS (25 μ M) と組み合わせて処理しました。PFOSはメトホルミンのグルコース低下効果を妨害し、AICAR治療はPFOSによるグルコース産生の増加を部分的に損ないました。3T3-L1脂肪細胞では、メトホルミンはPFOSの同時治療では効果が低かった。全体、

[記事を見る](#) [補足データ](#)

ヒト細胞におけるブラックコホシュ抽出物誘発性遺伝子毒性の機構的評価

ジ・ウンソ、シャオチン・グオ、デイトン・M・ペティボーン、シャロン・D・シェルトン、イン・チェン ...

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、96～106ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab044>

概要 ▲

ブラックコホシュ抽出物 (BCE) は、更年期症状を緩和するためのホルモン補充療法の代替として女性に販売されています。National Toxicology Programによる以前の研究では、BCEがラットとマウスに小核 (MN) と非再生性大球性貧血を誘発し、おそらく葉酸代謝経路の破壊が原因であることが明らかになりました。TK6細胞を使用した追加の研究は、BCEが微小管を不安定化することによって異数性を誘発することを示しました。本研究では、BCEによって誘発されたMNがTK6およびHepG2細胞で確認されました。次に、複数の時点 (0.5～24時間) でコメットアッセイを使用して、BCEによって誘発されたDNA損傷を評価しました。0.5時間の曝露後、BCEはTK6細胞のみで%tailDNAの有意な濃度依存性の増加を誘発しました。DNA損傷は、おそらく修復のために、時間の経過とともにTK6細胞で減少しましたが、250 µg / ml BCEへの2時間および4時間の曝露後、小さいが統計的に有意なレベルのDNA損傷が観察された。125 µg / ml BCE (24時間) に曝露されたTK6細胞でのG1 / S停止は、アポトーシスとγH2A.X、p-Chk1、p-Chk2、p53、およびp21の発現増加を伴いました。TK6細胞を生理学的レベルの葉酸 (120 nM) にコンディショニングしても、BCEによって誘発されるDNA損傷に対する細胞の感受性は増加しませんでした。BCEは、標準培地で培養されたTK6およびHepG2細胞の全体的なDNAメチル化を変化させませんでした。我々の結果は、BCEがTK6細胞で迅速に修復される急性DNA鎖切断を誘発するのに対し、4時間および24時間で見られるDNA損傷はアポトーシスを反映している可能性があることを示唆している。本研究は、BCEが主に無神経性作用機序でMNを誘発することにより遺伝子毒性があることを支持している。125 µg / ml BCE (24時間) に曝露されたTK6細胞でのG1 / S停止は、アポトーシスとγH2A.X、p-Chk1、p-Chk2、p53、およびp21の発現増加を伴いました。TK6細胞を生理学的レベルの葉酸 (120 nM) にコンディショニングしても、BCEによって誘発されるDNA損傷に対する細胞の感受性は増加しませんでした。BCEは、標準培地で

化させませんでした。我々の結果は、BCEがTK6細胞で迅速に修復される急性DNA鎖切断を誘発するのに対し、4時間および24時間で見られるDNA損傷はアポトーシスを反映している可能性があることを示唆している。本研究は、BCEが主に無神経性作用機序でMNを誘発することにより遺伝子毒性があることを支持している。125 µg / ml BCE (24時間) に曝露されたTK6細胞でのG1 / S停止は、アポトーシスとγH2A.X、p-Chk1、p-Chk2、p53、およびp21の発現増加を伴いました。TK6細胞を生理学的レベルの葉酸 (120 nM) にコンディショニングしても、BCEによって誘発されるDNA損傷に対する細胞の感受性は増加しませんでした。BCEは、標準培地で培養されたTK6およびHepG2細胞の全体的なDNAメチル化を変化させませんでした。我々の結果は、BCEがTK6細胞で迅速に修復される急性DNA鎖切断を誘発するのに対し、4時間および24時間で見られるDNA損傷はアポトーシスを反映している可能性があることを示唆している。本研究は、BCEが主に無神経性作用機序でMNを誘発することにより遺伝子毒性があることを支持している。TK6細胞を生理学的レベルの葉酸 (120 nM) にコンディショニングしても、BCEによって誘発されるDNA損傷に対する細胞の感受性は増加しませんでした。BCEは、標準培地で培養されたTK6およびHepG2細胞の全体的なDNAメチル化を変化させませんでした。我々の結果は、BCEがTK6細胞で迅速に修復される急性DNA鎖切断を誘発するのに対し、4時間および24時間で見られるDNA損傷はアポトーシスを反映している可能性があることを示唆している。本研究は、BCEが主に無神経性作用機序でMNを誘発することにより遺伝子毒性があることを支持している。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

カーボンナノチューブへの曝露は脳のペプチド血症反応を引き起こす：バリアの妥協、神経炎症、および過興奮状態

Ekaterina Mostovenko、Samantha Saunders、Pretal P Muldoon、Lindsey Bishop、Matthew J Campen ...

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、107～119ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab042>

概要 ▲

カーボンナノ材料のユニークな物理化学的特性とそれらの増え続ける利用は、職業上のリスクに対する深刻な懸念を生み出します。これらのナノ粒子への肺の曝露は、局所および全身の炎症、心血管機能障害、さらには認知障害を誘発します。肺外毒性の複数の経路が提案されているが、神経学的影響のメカニズムと方法はほとんど理解されていないままである。ここでは、脳脊髄液（CSF）由来のペプチド血症画分を肺炭素ナノ材料曝露によって誘発される神経病理学的変化の反映として調べます。雄のC57BL/6マウスは、口腔咽頭吸引により10または40 µgの多層カーボンナノチューブ（MWCNT）に曝露されました。血清およびCSFは、曝露後4時間で収集されました。両方の生体液の濃縮ペプチド画分を、イオン移動度対応のデータに依存しない質量分析を使用して分析し、ラベルフリーの定量を行いました。MWCNTへの曝露は、血液とCSFに顕著なペプチド血症反応を誘発しました。ただし、流体間の相関は限られていました。代わりに、MWCNTによって誘発されたペプチドミクスシフトがCSFに特異的に発生し、血清中にはなかった292の有意な反応が見られたと判断しました。同定されたMWCNT応答性ペプチドは、異常な線維素溶解（フィブリノペプチドA）、血液脳関門透過（ホメオボックスタンパク質A4）、アストロサイトおよびミクログリアによる反応性を伴う神経炎症（膜貫通タンパク質131L）、および分解促進（シグナル伝達アダプター分子）を含むメカニズムを示しました、ホスホグリセリン酸キナーゼ）、抗可塑性（AF4 / FMR2ファミリーメンバー1、空胞タンパク質選別関連タンパク質18）興奮-抑制バランスが過興奮（微小管関連タンパク質1B）表現型にシフトした状態。全体として、観察された有意な病理学的変化は、初期の神経変性疾患と一致しており、CSFペプチドームに診断的に反映されていました。

[記事を見る](#)

TGF- β 1を介したPI3K / AKT経路の調節を介してNiONPが誘導する肺線維症に關与するLncRNAMEG3

Haibing Zhan、Xingchang Sun、Xiaoxia Wang、Qing Gao、Mengmeng Yang ...

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、120～131ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab047](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab047)

概要 ▲

長鎖ノンコーディングRNAの母性発現遺伝子3 (MEG3) は線維性疾患に關与しますが、酸化ニッケルナノ粒子 (NiO NP) によって誘発される肺線維症におけるその役割は不明なままです。本研究は、MEG3間の關係を調査することを目的とした、NiO NP誘発性肺線維症におけるトランスフォーミング成長因子- β 1 (TGF- β 1) およびホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) / AKT経路。WistarラットにNiONPを週2回9週間気管内注入し、ヒト肺腺癌上皮細胞 (A549細胞) をNiONPに24時間曝露しました。病理学的変化およびヒドロキシプロリンの増加は、NiONPがラットに肺線維症を引き起こしたことを示した。アップレギュレーションされたI型コラーゲン (Col-I) は、NiONPがA549細胞にコラーゲン沈着を誘導することを示唆しました。一方、NiOのNPは有意にダウンレギュレートすることができ、MEG3を両方のTGF- β 1およびアクティベートPI3K / AKTシグナル伝達経路をアップレギュレート、*in vivo*でおよび*in vitro*で。しかし、NiONPによって活性化されたPI3K / AKT経路は、A549細胞において10 μ MTGF- β 1阻害剤 (SB431542) によって抑制される可能性があることを発見しました。NiO NPによってアップレギュレーションされたコラーゲン沈着のタンパク質マーカー (Col-I、フィブロネクチン、およびアルファ平滑筋アクチン) は、10 μ M PI3K阻害剤 (LY294002) によって減少しました。さらに、過剰発現したMEG3がTGF- β 1の発現を阻害し、PI3K / AKT経路が不活性化されてコラーゲン形成が減少することをさらに発見しました。要約すると、我々の結果は、MEG3がTGF- β 1を介したPI3K / AKT経路を阻害することによりNiONPs誘発性肺線維症を阻止できることを検証した。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

神経毒物学

ドーパミン受容体陽電子放出断層撮影の主成分分析 スーザンRクリスウェル、スーザンサールズニールセン、ウェンディW ドラミニ、マークNワーデン、ジョエルSパールマッター ...

Toxicological Sciences、第182巻、第1号、2021年7月、132～141ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab045](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab045)

概要 ▲

神経毒性マンガン (Mn)、ドーパミン作動性病理、およびパーキンソン症候群の間の関係は不明なままです。したがって、[¹¹C] (N-メチル) ベンペリドール (NMB) 陽電子放出断層撮影法。Mn曝露、線条体および線条体外のD2ドーパミン受容体 (D2R)、およびMn曝露の範囲を持つ54人の労働者の運動機能の間の関連を調査します。累積Mn曝露は作業履歴から推定され、すべての労働者は運動の専門家によって検査され、溝付きペグボードテスト (GPT) を完了しました。NMB D2R非変位結合電位 (BPND) は、関心のある脳領域に対して計算されました。PC分析で2つの主成分 (PC) を特定し、地域のNMB BPND分散の66.8%を説明しました (PC1 = 55.4%; PC2 = 11.4%)。PC1は、すべての地域でNMB結合と正の相関があり、年齢と逆相関していました。PC2は、7つの脳領域 (すべての $p < .05$)、黒質、視床、扁桃体、および内側眼窩前頭回で陽性であり、側坐核、被殻前部、および尾状核で陰性。PC2は、Mn曝露状態と曝露期間 (年) の両方に関連していました。さらに、PC2は、統一パーキンソン病評価尺度モーターサブセクション3 (UPDRS3) スコアが高く、GPTパフォーマンスが遅いことに関連していました。Mn曝露は、線条体と線条体外の両方のD2R結合に関連していると結論付けています。D2R発現の多焦点変化は、GPTとUPDRS3の両方で測定される運動機能障害にも関連しており、Mn曝露、線条体および線条体外のD2R発現、および臨床神経毒性の間の関連を示しています。

記事を見る

規制科学、リスク評価、および意思決定

特徴

ラット乳がんドライバー変異のCarcSeq測定と自然発生乳腺腫瘍との関係

Karen L McKim、Meagan B Myers、Kelly L Harris、Binsheng Gong、Joshua Xu ...

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab040>

概要 ▲

亜慢性の反復投与齧歯類研究から発がん性を推定する能力は、化学的安全性評価と医薬品開発における大きな進歩を構成するでしょう。この研究では、癌ドライバー変異（CDM）を定量化し、将来の腫瘍性の可能性を予測するクローン拡大の測定基準を導き出すためのエラー修正NGS法（CarcSeq）を調査しました。CarcSeqは、さまざまな癌に適用可能なホットスポット CDMを含むアンプリコンのサブセットを調査するために設計されました。以前は、正常なヒト乳房DNAがCarcSeqによって分析され、乳腺特異的CDMに基づく測定基準は、乳がんリスクの代理である組織ドナーの年齢と相関していました。ここでは、ラットの並列方法論の開発を報告します。腫瘍性の可能性を予測するためのラット CarcSeq法の有用性は、自然発生乳腺腫瘍の既知の違いがある16週齢の未治療ラットの乳腺組織を分析することによって調査されました（Fischer 344、Wistar Han、およびSprague Dawley）。変異体画分が10以上の数百の変異体⁴は各株で定量化され、ほとんどは再発性突然変異であり、非同義突然変異の42.5%はヒト相同体を持っています。最も腫瘍感受性の高い株（Sprague Dawley）の乳腺特異的標的の変異体は、最大の非同義/同義変異比を示し、クローンの拡大と一致するポジティブセレクションを示しています。乳腺特異的標的（Hras、Pik3ca、およびTp53アンプリコン）の場合、中央絶対偏差は、104週で自然発生的な乳腺腫瘍を発症するラットの割合と相関していました（Pearson $r = 1.0000$ 、片側 $p = .0010$ ）。したがって、この研究は、自発的に発生するCDMのCarcSeq分析を使用して、長期の腫瘍性転帰に関連するクローン拡大の初期測定基準を導き出すことができるという証拠を生み出しました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)[フロントの問題](#)[目次](#)[すべての問題](#)[About Toxicological Sciences](#)[Twitter](#)[Editorial Board](#)[Purchase](#)

[Policies](#)[Recommend to your Library](#)[Author Guidelines](#)[Advertising and Corporate Services](#)[Facebook](#)[Journals Career Network](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2021 Society of Toxicology

私たちに関しては

[お問い合わせ](#)

[キャリア](#)

[ヘルプ](#)

[アクセスと購入](#)

[権利と許可](#)

[オープンアクセス](#)

[不快感を与える可能性のあるコンテンツ](#)

接続

[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](#)

資力

[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](#)

[法的通知](#)

[クッキーポリシー](#)

[サイトマップ](#)

アクセシビリティ

Google Translation / A&C trial