

問題を閲覧する

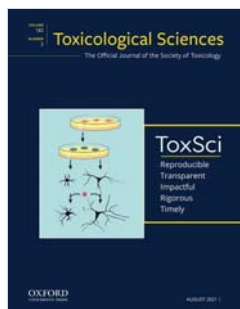
年

2021年

問題

182巻、2号、2021年8月、159～357ページ

[ボリュームで閲覧](#)



182巻2号

2021年8月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#)

182巻、2号、2021年8月

現代のレビュー

オンザフライの精密医療：パーキンソン病における遺伝子と環境の相互作用を解読するためのショウジョウバエの使用 

[Souvarish Sarkar](#)、[Mel B Feany](#)

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、159～167ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab060>

[概要](#) ▲

ビッグデータアプローチは、毒物学も例外ではなく、多くの研究分野で最先端に大きな影響を与えてきました。ここでは、パーキンソン病をウィンドウとして使用して、個人が経験する無数の環境曝露に対処するメタボロミクスデータの二重爆発の課題と、病気の危険因子として多くの異なる遺伝子座を示唆する遺伝子解析を調査します。増え続けるオミクスデータを、特定の患者を治療的に標的とすることができる疾患の分子メカニズムに変換するには、新しい実験的アプローチが必要であると私た

ちは主張します。ショウジョウバエで利用可能な迅速な生成時間と高度な分子ツールを利用して、機械的な解剖と創薬のためのプラットフォームを提供する1つの魅力的な戦略の概要を説明します。

[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

雄マウスのペルククロエチレントキシコキネティクスにおける集団全体の組織および代謝物特異的変動の定量的特性化 

Chimeddulam Dalaijamts、Joseph A Cichocki、Yu- Syuan Luo、Ivan Rusyn、Weihsueh A Chiu

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、168～182ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab057](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab057)

概要 ▲

個人間のばらつきの定量化は、特に複雑な代謝と多臓器毒性を持つ化合物の場合、リスク評価における継続的な課題です。パーククロエチレン (perc) のトキシコキネティクスの変動性は、以前は3つのマウス系統とさまざまな程度の脂肪肝を伴う1つのマウス系統で特徴づけられていました。percのトキシコキネティクスにおける遺伝的多様性の役割をさらに特徴づけるために、ベイジアン集団の生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデリングを、Collaborative Cross (CC) マウスの個体数。グローバル感度分析に基づいて最も影響力のあるPBPKパラメーターを特定した後、マルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションを使用した階層ベイズ人口分析にモデルを適合させます。3つの一般的に使用される菌株からのデータは、CC集団全体のpercおよび代謝物の血液/血漿および組織濃度の変動の全範囲を表していないことがわかりました。人間の個人間変動の代理として系統間変動を使用して、10の人間のトキシコキネティクス変動のデフォルトの不確実性係数の候補科学ベースの代替として、用量依存、化学的、および組織固有のトキシコキネティクス変動係数 (TKVF) を計算しました。^{0.5}。percのグルタチオン抱合代謝物のトキシコキネティクス変動係数は最大の変動性を示し、しばしばデフォルトを超えていましたが、酸化代謝物とperc自体の変動係数は一般にデフォルトよりも小さかったことがわかりました。全体として、CCなどの母集団ベースのマウスモデルとベイズ母集団PBPKモデリングの組み合わせにより、ヒトのトキシ

コキネティック変動の不確実性を低減し、定量的リスク評価の精度と精度を向上させる方法を示します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臨床および翻訳毒性学

強力なCYP3A誘導剤と組み合わせた場合にロルラチニブで観察された肝毒性：組み合わせ毒性のメカニズムを評価するための非臨床モデルとしてのカニクイザルの評価 

Wenyue Hu、Daniel Lettiere、Susanna Tse、Theodore R Johnson、Kathleen E Biddle ...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、183～194ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab056>

概要 ▲

ロルラチニブは、非小細胞肺癌患者の治療に承認された強力な小分子未分化リンパ腫キナーゼ阻害剤です。健康なヒト参加者を対象とした薬物間相互作用の研究では、リファンピン、強力なチトクロームP450 (CYP) 3A誘導物質、およびプレグナンX受容体 (PXR) を複数回投与した後、100mgのロルラチニブを1回投与すると肝臓酵素の上昇が観察されました。アゴニスト。観察された臨床毒性の潜在的なメカニズムを評価するために、一連のinvitroおよびinvivo研究が実施されました。観察された肝毒性におけるCYP3Aおよび/またはPXRの関与を調査するために、ロルラチニブを単独で、または主にPXRアゴニストである既知のCYP3A誘導剤 (リファンピン、St. ジョーンズワート) または主に構成的アンドロスタン受容体アゴニスト (カルバマゼピン、フェニトイン) および正味のCYP3A抑制性PXRアゴニスト (リトナビル)。調査研究の結果は、カニクイザルを薬理的に関連する非臨床モデルとして特定しました。これは、ヒトで観察された肝機能検査の結果の上昇を再現したものです。さらに、肝毒性は、ロルラチニブが強力なCYP3A誘導剤と同時投与された場合にのみこのモデルで観察され、その影響はPXR活性化メカニズムに限定されたり、排他的に依存したりしませんでした。これらの結果は、臨床薬物間相互作用研究で観察された肝酵素の上昇に関する機制的洞察を生み出し、ロルラチニブの適切な製品安全性ラベルに関するガイダンスを提供しました。フェニトイン) および正味のCYP3A抑制性PXRアゴニスト (リトナビル)。調査研究の結果は、カニクイザルを薬理的に関連する非臨床モデルとして特定しました。これは、ヒトで観察された

肝機能検査の結果の上昇を再現したものです。さらに、肝毒性は、ロルラチニブが強力なCYP3A誘導剤と同時投与された場合にのみこのモデルで観察され、その影響はPXR活性化メカニズムに限定されたり、排他的に依存したりしませんでした。これらの結果は、臨床薬物間相互作用研究で観察された肝酵素の上昇に関する機構的洞察を生み出し、ロルラチニブの適切な製品安全性ラベルに関するガイダンスを提供しました。フェニトイン) および正味のCYP3A抑制性PXRアゴニスト (リトナビル)。調査研究の結果は、カニクイザルを薬理学的に関連する非臨床モデルとして特定しました。これは、ヒトで観察された肝機能検査の結果の上昇を再現したものです。さらに、肝毒性は、ロルラチニブが強力なCYP3A誘導剤と同時投与された場合にのみこのモデルで観察され、その影響はPXR活性化メカニズムに限定されたり、排他的に依存したりしませんでした。これらの結果は、臨床薬物間相互作用研究で観察された肝酵素の上昇に関する機構的洞察を生み出し、ロルラチニブの適切な製品安全性ラベルに関するガイダンスを提供しました。これは、ヒトで観察された肝機能検査の結果の上昇を要約したものです。さらに、肝毒性は、ロルラチニブが強力なCYP3A誘導剤と同時投与された場合にのみこのモデルで観察され、その影響はPXR活性化メカニズムに限定されたり、排他的に依存したりしませんでした。これらの結果は、臨床薬物間相互作用研究で観察された肝酵素の上昇に関する機構的洞察を生み出し、ロルラチニブの適切な製品安全性ラベルに関するガイダンスを提供しました。これは、ヒトで観察された肝機能検査の結果の上昇を要約したものです。さらに、肝毒性は、ロルラチニブが強力なCYP3A誘導剤と同時投与された場合にのみこのモデルで観察され、その影響はPXR活性化メカニズムに限定されたり、排他的に依存したりしませんでした。これらの結果は、臨床薬物間相互作用研究で観察された肝酵素の上昇に関する機構的洞察を生み出し、ロルラチニブの適切な製品安全性ラベルに関するガイダンスを提供しました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発生および生殖毒性学

フタル酸エステル誘発雄ラット生殖発生毒性のゲノムおよびホルモンバイオマーカーパートII：独特の有害転帰経路を定義する標的RT-qPCRアレイアプローチ 

レオン・アールグレイ、ジュニア、 、クリスティS Lambright、ジャスティンMコンリー、ニコラ・エヴァンス、ジョナサンR Furr ...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、195～214ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab053](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab053)

概要 ▲

以前、性分化中のいくつかのジオルトフタル酸エステルへの曝露は、胎児のラット精巣テストステロン産生（**T Prod**）と遺伝子発現を用量に関連した方法で減少させることにより、男性の生殖発達を混乱させることを示しました。現在のプロジェクトの目的は、フタル酸エステル類、フタル酸エステル代替物、農薬、薬物など、胎児の**T Prod**を減少させる可能性のある試験化合物の数を増やし、**TProd**の減少を精巣mRNA発現の変化と比較することでした。**T Prod**を破壊する**PE**は、ステロール輸送、テストステロンとインスリン様ホルモン3ホルモン合成、リポタンパク質シグナル伝達とコレステロール合成に関連する約**35**個の遺伝子のmRNAのユニークな「クラスター」の発現も減少させることがわかりました。でも、フタレートは、胎児肝臓のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（**PPAR**）経路における遺伝子のmRNA発現にほとんどまたはまったく影響を与えなかったが、**3**つの**PPAR**アゴニストは、精巣**TProd**を低下させることなく複数の胎児肝臓**PPAR**経路遺伝子のmRNAの発現を誘導した。要約すると、**T Prod**を破壊するフタル酸エステルは、胎児の内分泌機能およびコレステロールの合成と代謝に関与する遺伝子のmRNAのダウンレギュレーションを含む新しい有害な結果経路を介して作用します。このプロファイルは、**T Prod**、**PPAR**アゴニスト、またはその他の化学物質を還元しなかった**PE**では表示されませんでした。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

新興技術、方法、およびモデル

人間の健康リスク評価で使用するための生理学に基づく薬物動態モデルの迅速な評価と適用のためのモデルテンプレートアプローチ：パーフルオロアルキル物質とポリフルオロアルキル物質に関する事例研究 

アマンダSバーンスタイン、ダスティンFカブラウン、ポールMシュロッサー

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、215～228ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab063](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab063)

概要 ▲

生理学に基づく薬物動態（PBPK）モデルは、リスク評価で一般的に使用され、種間および種内の外挿を実行したり、異なる投薬シナリオ間で外挿したりします。ただし、最初に品質保証レビューを受ける必要があります。これは、特にモデルコードがすぐに利用できない場合は、時間のかかるプロセスになる可能性があります。いくつかの化学物質固有のPBPKモデルについて、公開されたモデルの結果を複製できるPBPKモデルテンプレートを開発および実装しました（RおよびMCSimを使用）。このモデルテンプレートを使用すると、一般的なモデル方程式を1回だけレビューする必要があるため、特定の化学物質に適用するには入力パラメータをレビューするだけでよいと、品質保証のレビューを迅速に行うことができます。モデルテンプレートは、経口および静脈内曝露経路、さまざまな数の組織コンパートメントを備えたPBPKモデルを実装できます。腎臓の再吸収、および糞便、尿、胆汁を含む複数の排泄経路。モデルテンプレートを使用して、パーフルオロヘキサンスルホン酸、パーフルオロノナン酸、パーフルオロデカン酸、パーフルオロオクタノエート、およびパーフルオロオクタンスルホネートの公開されたモデルシミュレーション結果を再現しました。また、テンプレートが潜在的なモデルエラーを特定するための便利なツールになり得ることも示します。したがって、モデルテンプレートは、公開されたPBPKモデルのより迅速な評価とレビューを可能にし、化学物質固有のPBPKモデルの幅広いクラスでこのアプローチを使用するための概念実証を提供します。パーフルオロオクタノエート、およびパーフルオロオクタンスルホネート。また、テンプレートが潜在的なモデルエラーを特定するための便利なツールになり得ることも示します。したがって、モデルテンプレートは、公開されたPBPKモデルのより迅速な評価とレビューを可能にし、化学物質固有のPBPKモデルの幅広いクラスでこのアプローチを使用するための概念実証を提供します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

脳波検査における薬物の発作責任を予測するための周波数強度分布深層学習のヒストグラム

松田直樹、木下健一、岡村愛、白川隆文、鈴木生朗

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、229～242ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab061](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab061)

概要 ▲

発作の検出および発作前兆の検出は、薬物の発作責任の予測精度を向上させるのに効果的です。脳波検査は発作の責任の検出に効果的であることが知られていますが、発作の前兆の検出に利用できる確立された方法はありません。脳波の周波数特性画像を用いた機械学習により、発作前兆を検出する手法を開発しました。4-アミノピリジン (6 mg / kg)、ストリクニン (3 mg / kg)、およびピロカルピン (400 mg / kg) で誘発された発作中に分析されたラットの脳波から作成された周波数強度分布のヒストグラムを使用して、人工知能を作成しました (AI) 発作中に周波数特性画像の特徴を学習したシステム。AIシステムは、さまざまなメカニズムで作用するけいれんによっても誘発される発作状態を100%の精度で事前に検出し、一般的な観察では発作前の発作のリスクを検出しました。開発されたAIシステムは、未学習の痙攣性トラマドール (150 mg / kg) が発作のリスクであり、陰性化合物であるアスピリンとビヒクルが陰性であると判断しました。さらに、AIシステムは、4-アミノピリジン (3 mg / kg)、ストリクニン (1 mg / kg)、およびピロカルピン (150 mg / kg) の使用に関連する脳波データでも発作の可能性を検出しましたが、発作は検出されませんでした。一般的な観察で。これらの結果は、ここで開発されたAIシステムが発作前兆の脳波検出のための効果的な手段であることを示唆しています。

記事を見る

特徴

接触呼吸細胞毒性物質の吸入リスクを評価するための新しいアプローチ方法論：種間および*invitro*比較のための計算流体力学に基づくエアロゾル線量測定モデリング 

リチャード・A・コーリー、アンドリュー・P・クブラ、サラ・R・サフィールド、センチル・カビラン、ポール・M・ヒンダーリッター ...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、243～259ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab062](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab062)

概要 ▲

規制当局は、追加の動物研究の代わりに、ヒト細胞を用いた *invitro* 研究および *insilico* モデリングを利用する吸入毒性を評価するための代替アプローチを検討しています。この目標をサポートするために、計算流体粒子力学モデルが開発され、以前のラット吸入試験および *in vitro* での新しいヒトとの比較のために、ラットおよびヒトにおける殺菌剤クロロタロニルを含む吸入エアロゾルの部位特異的沈着が推定されました。研究。バイオアッセイ条件下では、沈着はラットの鼻の前部で最大であり、次に局所的な接触刺激および細胞毒性に最も敏感な領域に対応する前部移行上皮および喉頭であると予測された。人間の場合、潜在的な職業的または居住暴露（直径1~50 μm ）をカバーするエアロゾル沈着のシミュレーションが、鼻および口呼吸を使用して実施されました。1~5 μm の範囲のエアロゾルは、経口呼吸と鼻呼吸の両方に続いて、人間の肺の深部に容易に浸透しました。実際の使用条件下（エアロゾル製剤 > 10 μm ）では、沈着した用量の大部分は上部気道にありました。鼻または口を超えて、咽頭、喉頭、気管、および気管支での最大の沈着は、10~20 μm のサイズ範囲のエアロゾルで予測されました。20 μm を超える少量のエアロゾルのみが咽頭領域を通過しました。ICRP クリアランスモデルを使用して、最大濃度と曲線下面積を含む局所保持組織線量測定基準が、繰り返しの職業被ばく後の各気道領域について計算されました。これらの結果は、からのベンチマーク線量と直接比較できます。リスク評価のための動物への依存を減らす推定ヒト等価濃度につながるヒト細胞での *invitro* 毒性研究。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

有機塩素系農薬ディルドリンは細胞内インターフェロン関連の抗ウイルス遺伝子発現を抑制する 

Max Russo、Sara T Humes、Ariana M Figueroa、Abderrahmane Tagmount、Ping Zhang ...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、260~274ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab064](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab064)

概要 ▲

有機塩素系農薬（OCP）は、さまざまな健康への悪影響に関連する残留性汚染物質です。OCPへの環境曝露は免疫系に悪影響を与えることが示唆されていますが、細胞の抗ウイルス反応に対するそれらの影響は不明なままです。N27ラットドーパミン作動

性神経細胞のトランスクリプトーム分析は、予期せずテトラトリコペプチドとIFN誘導性タンパク質を含む抗ウイルス応答経路を-関連インターフェロン（IFN）における遺伝子の高レベルの発現を検出繰り返す1及び2（*IFIT1/2*）とMXダイナミン同様GTPアーゼ*Mx1*のおよび*Mx2*。興味深いことに、ディルドリンによるN27細胞の処理は、これらの遺伝子の多くの発現を著しくダウンレギュレーションしました。ディルドリンは、*IFIT2*とRNAウイルス模倣物、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリI：C）によって誘導されるヒトSH-SY5Y神経細胞における*MX1*遺伝子発現およびヒトインフルエンザH1N1ウイルスに曝露されたヒト肺上皮細胞における*IFIT2/3*遺伝子発現。機械論的に、ディルドリンは、SH-SY5Y細胞の細胞内活性酸素種（iROS）のレベルの急速な上昇と、細胞内グルタチオン（GSH）レベルの低下を誘発しました。抗酸化剤およびGSH生合成前駆体であるN-アセチルシステインによる治療は、ディルドリンによるiROSの増加と、ポリI：Cによる*IFIT*および*MX*のアップレギュレーションの阻害の両方を効果的にブロックしました。遺伝子発現、ディルドリンの抗ウイルス遺伝子発現の調節における細胞内酸化状態の役割を示唆している。この研究は、ディルドリンが、ウイルス感染に対する宿主の細胞防御に通常関与する細胞の自然免疫応答の重要な遺伝子を調節することを示しています。私たちの調査結果は、哺乳類の細胞性免疫系に対する環境的に永続的な有機塩素汚染物質の生物的影響を理解することに潜在的な関連性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

環境毒性学

Let-7c-5pは、フッ化物を介した骨芽細胞の増殖と活性化において*CyclinD1*を調節します 

[Keke Luo](#)、[Yu Qin](#)、[Ting Ouyang](#)、[Xilan Wang](#)、[Aihua Zhang](#) ...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、275～287ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab054](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab054)

概要 ▲

風土病性フッ素症は、高環境フッ化物の摂取によって引き起こされ、歯および骨格のフッ素症を引き起こします。骨芽細胞の増殖と活性化は骨のフッ素症と密接に関連しており、細胞周期によって厳密に制御されています。骨代謝や骨芽細胞の増殖と活性化を含むいくつかの生物学的プロセスは、マイクロRNA

(miRNA) と呼ばれる非コードRNAの一種によって調節されています。ただし、骨のフッ素症におけるmiRNA機能の理解は限られています。以前のmiRNAシーケンスの結果とバイオインフォマティクス分析に基づいて、フッ化物誘発性骨芽細胞の増殖と活性化において*CyclinD1*を調節するmiRNA *let-7c-5p*の機能を調査しました。集団実験と*invitro*を設計しました5-エチニル-2'-デオキシウリジン (EdU)、フローサイトメトリー、免疫蛍光抗体法、デュアルルシフェラーゼレポーター、およびクロマチン免疫沈降を使用した研究。人口ベースの分析は、フッ化物曝露が増加するにつれて、*let-7c-5p*発現の減少を示しました。さらに、*let-7c-5p*レベルは*CyclinD1*および*Wnt9a* (別の*let-7c-5p*ターゲット) と負の相関がありました。我々は、*let-7c-5p*が*CyclinD1*を直接標的とすることにより、フッ化物が誘導する増殖とヒト骨芽細胞の活性化に関与していることを*invitro*で検証しました。さらに、*let-7c-5p*が*CyclinD1*を調節することを実証しましたWnt / β -カテニンシグナル伝達経路を介した発現。この研究は、転写後および転写レベルでの*CyclinD1*発現の調節による、フッ化物誘発性の増殖およびヒト骨芽細胞の活性化における*let-7c-5p*の関与を実証しました。

記事を見る 補足データ

傍尿細管マクロファージは、フタル酸モノ- (2-エチルヘキシル) 曝露後に思春期前後のラットの精巣に動員され、精原細胞数の増加と関連している 

ロス・ジレット、リチャ・ティワリー、ジョリンJLPヴォス、シャビニ・N・ヒュージ、ジョン・H・リッチバーグ

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、288~296ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab059](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab059)

概要 ▲

雄のげっ歯類がフタル酸代謝物であるフタル酸モノ- (2-エチルヘキシル) (MEHP) に思春期前後に曝露すると、精巣の炎症、精母細胞のアポトーシス、血液精巣関門の破壊が引き起こされます。精巣におけるMEHP誘発性の炎症反応には、マクロファージと好中球の浸潤が含まれますが、この反応の原因と目的は不明です。最近、間質に存在するものと表現型が異なる尿細管周囲マクロファージとして知られる精巣マクロファージの集団がマウスで報告された。傍尿細管マクロファージは、精原幹細胞ニッチの近くに凝集し、それらの分化を刺激すると考えられています。精巣の傍尿細管マクロファージが実際に精原の分化を

刺激する場合、我々は仮説を立てた。MEHP曝露は、失われた精母細胞の置換を刺激するために傍尿細管マクロファージの増加をもたらします。雄ラットを700mg / kg MEHPまたはコーン油（ビヒクル対照）に暴露した介して生後28日目に強制経口投与し、1又は2週間後に48時間で安楽死させました。精細管は、マクロファージ（主要組織適合遺伝子複合体クラスII [MHC-II⁺]) および未分化精原細胞（PLZF）の免疫蛍光マーカーで染色されました。傍尿細管マクロファージがラット精巣で観察された：不均一な形態を有する精細管の表面上のMHC-II⁺細胞。MHC-II⁺の定量化細胞は、マウスとは異なり、思春期（2週間）を通してその数が増加しないことを明らかにしました。MEHPは、曝露後48時間でマクロファージの存在を6倍増加させ、曝露後2週間で2倍上昇したままでした。分化精原細胞の増加は、MEHP曝露の2週間後に発生しました。まとめると、我々の結果は、傍尿細管マクロファージが急性損傷に対する精巣反応およびその後の精子形成の回復において重要な役割を果たすことを示唆している。

記事を見る

シングルセルRNAシーケンスは、アフガニスタンの粒子状物質とアレルゲンで攻撃されたマウスの気管支肺胞洗浄細胞における独特の単球集団を明らかにします 🔒

Reena Berman、Elysia Min、Jie Huang、Katrina Kopf、Gregory P Downey

...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、297〜309ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab065](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab065)

概要 ▲

アフガニスタンへの配備から戻ると、かなりの数の米軍要員が、喘息のような気道疾患と一致する症状を含む、配備関連の肺疾患（DRLD）の症状を報告します。DRLDは、有毒な砂漠の粒子状物質の長期吸入によって引き起こされると考えられており、一般的な家庭用アレルゲンへの曝露など、配備後の状況で持続する可能性があります。この研究の目的は、アフガニスタンの砂漠の粒子状物質（APM）とハウスダストダニ（HDM）に曝露されたマウスの肺白血球の転写反応を定義することでした。

C57BL / 6マウス（n = 15 / グループ）は、ろ過された空気またはエアロゾル化されたAPMに12日間さらされ、続いて鼻腔内PBSまたはHDMアレルゲンチャレンジに24時間さらされました。気管支肺胞洗浄（BAL）細胞は、シングルセルRNAシーケ

ンス (scRNAseq)、および炎症と気道過敏性の評価のために収集されました。BAL細胞scRNAseqデータの監視されていないクラスタリングにより、APMとアレルゲン処理の両方によってのみ誘導されたユニークな単球集団が明らかになりました。この単球の集団は、*Alox15*を含むアレルギー性喘息に関与する遺伝子の発現を特徴としています。*Alox15*を検証しました肺組織の免疫染色を介した単球での発現。APMの前曝露と、それに続くHDMチャレンジにより、フィルター処理された空気コントロールと比較して、呼吸器系の総抵抗が大幅に増加しました。このマウスモデルを使用してDRLDを模倣し、展開中の空中PMの吸入は、帰宅後のアレルゲン曝露に対して気道を刺激し、固有の肺単球集団の誘導などの免疫応答の調節不全に関連している可能性があることを示しました。

[記事を見る](#)

神経毒物学

ドウモイ酸への発達の曝露はゼブラフィッシュの驚愕反応行動と回路を破壊する 

Jennifer M Panlilio、Ian T Jones、Matthew C Salanga、Neelakanteswar Aluru、Mark E Hahn

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、310～326ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab066](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab066)

概要 ▲

有害なアオコは、シーフードに蓄積し、人間の健康に有害な強力な神経毒を生成します。有害なアオコ毒素であるドウモイ酸 (DomA) への発達上の曝露は、成人期まで行動に影響を及ぼしますが、DomAの発達神経毒性の細胞および分子メカニズムはほとんど知られていません。これら进行评估するために、以前に特定された感受性のウィンドウ中にゼブラフィッシュの胚をDomAに曝露し、DomAへの曝露の対象となる特定のニューロン成分を特定するツールとしてよく知られている驚愕反応回路を使用しました。DomAへの曝露は、聴覚/振動および電気刺激の両方に対する驚愕反応を低下させ、テストされた最高の刺激強度でさえ、1つのタイプの驚愕 (短い潜時のc-start) の劇的な低下につながりました。さらに、DomAに曝露された幼虫は、テストされた両方のタイプの驚愕反応の運動学を変化させ、より浅い曲げ角度とより遅い最大角速度を示しました。重要な色素染色、免疫標識、およびトランスジェニックシステムのライブイ

メージングを使用して、感覚入力は無傷であるが、短潜時のc-startに必要な網状脊髄ニューロンはほとんどのDomA曝露幼虫に存在しないことを確認しました。さらに、軸索の追跡により、DomAで処理された幼虫も有意に減少した一次運動ニューロンの軸索側枝を示したことが明らかになった。全体として、これらの結果は、DomAへの発達の曝露が大きな網状脊髄ニューロンと運動ニューロンの軸索側枝を標的とし、驚愕行動に測定可能な欠陥をもたらすことを示しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臓器特異的毒性学

特徴

シングルセルRNAシーケンシングを使用したアセトアミノフェン過剰摂取後の初期の肝臓トランスクリプトミクスランドスケープの空間的再構築 

David S Umbaugh、Anup Ramachandran、Hartmut Jaeschke

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、327～345ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab052](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab052)

概要 ▲

アセトアミノフェン (APAP) の過剰摂取は、米国における急性肝不全の最も一般的な原因です。APAP肝毒性の特徴は、小葉中心性壊死です。中心周囲 (PC) 肝細胞におけるGSHの量の減少やシトクロムP450 2e1の発現の増加などの一般的な先天的メカニズムは、門脈周囲 (PP) 肝細胞とPC肝細胞の間の細胞傷害に対する感受性の違いに寄与することが知られています。反応性代謝物N-アセチル-pの形成を含む一連の分子イベントが-ベンゾキノニンイミン、GSH枯渇、酸化ストレス、およびc-Jun N末端キナーゼの活性化は、APAP曝露後の初期の細胞ストレスの軌跡を定義し、PC対PP肝細胞でのそれらの活性化は十分に特徴付けられていません。シングルセルRNAシーケンスを使用することにより、ヒト肝臓シングルセルRNAシーケンスデータを使用して方法論を検証した後、初期トランスクリプトミクスAPAP肝小葉の最初の再構築を提供します。APAP治療の2時間後、PP肝細胞がAPAPストレス軸に沿って酸化ストレスに進行し、その後、先天のおよび適応的メカニズムによる損傷が解消されることがわかりました。ただし、PC肝細胞は、PP肝細胞には存在しないマイトジェン活性化プロテインキナーゼ遺伝子の活性化によって示されるように、このストレス軸に沿って継続します。また、ス

トレスプログラムの段階的な誘導が細胞死に至った中心静脈に近接したグルタミンシンテターゼに富むPC肝細胞の集団を特定します。まとめると、これらの発見は、PP肝細胞とPC肝細胞の間のAPAP曝露に対する反応の違いを区別する一連のイベントの分子を解明し、独自に感受性のあるPC肝細胞のサブセットを特定します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

規制科学、リスク評価、および意思決定

低分子量呼吸器感作物質とリジン残留物に対するそれらのタンパク質反応性の可能性の批判的評価 

Nora L Krutz、Ian Kimber、Cindy A Ryan、Petra S Kern、G Frank Gerberick

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、346～354ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab055](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab055)

概要 ▲

低分子量化学物質の呼吸器感作の可能性を評価する方法の開発への関心は続いています、まだ一般的に受け入れられていない、または検証されている方法はありません。化学的参照基準の欠如は、関連する免疫学的メカニズムに関する不確実性ととも、メソッド開発を妨げてきました。皮膚感作または呼吸感作の発生における最初の重要なイベントは、宿主タンパク質との化学物質の安定した付加物の形成です。このイベントは、システムおよびリジンを含むモデルペプチドを使用したダイレクトペプチド反応性アッセイで測定されます。タンパク質の反応性とそれに続く付加物の形成は、皮膚または呼吸器の感作につながる経路の分岐の最も早い点を表している可能性があるとして仮定されています。200の化学物質の直接ペプチド反応性アッセイデータが編集され、呼吸器、皮膚、および非感作物質にグループ化されました。化学物質のグループ化は、広範な文献調査と専門家の判断に基づいていました。化学基が異なるペプチド反応性プロファイルを表すかどうかを評価するために、ペプチド反応性データをクラスター化し、経済協力開発機構を通じて入手可能なタンパク質結合メカニズムおよび化学カテゴリーに関する情報と比較しました。ツールボックス。呼吸器感作物質（ペプチド反応性データはクラスター化され、経済協力開発機構を通じて入手可能なタンパク質結合メカニズムおよび化学カテゴリーに関する情報と比較されました。ツールボックス。呼吸器

感作物質（ペプチド反応性データはクラスター化され、経済協力開発機構を通じて入手可能なタンパク質結合メカニズムおよび化学カテゴリーに関する情報と比較されました。ツールボックス。呼吸器感作物質（ $n = 15$ ）は、皮膚感作物質（ $n = 129$ ）よりも有意な（3倍）高いリジン反応性を示しました。ただし、この違いは主に、明確なリジン選択性を示した呼吸器感作物質間の酸無水物の高い表現によって引き起こされました。まとめると、これらのデータは、システインまたはリジンのいずれかに対する優先的な反応性が主に化学構造に関連しており、リジンの優先が化学呼吸アレルゲンの統一的な特徴ではないことを示唆しています。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

編集者への手紙

毒物学の将来における多様性、公平性、包括性の役割 
[カリリン・E・サント](#)、[ラリッサ・M・ウィリアムズ](#)

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、ページ355～356、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab077](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab077)

[エクス ▲](#)

私たちの分野ですべての人が採用され、歓迎され、成功し、帰属意識を持っていることを保証すれば、毒物学の未来は明るいでしょう。科学、技術、工学、数学（STEM）のすべての経路と同様に、毒物学の経路は、ハワードヒューズ医学研究所（浅井）のDavid Asai博士によって造られた用語である、民族または人種（PEER）のために除外された人のためにあります。、2020）。600年以上にわたって社会を形作ったシステムと実践の調査は、STEMにおける現代の人種的表象傾向に貢献したいいくつかの重要な要因を指摘しています。

航海科学と植民地征服の始まり...

[記事を見る](#)

正誤表

正誤表：慢性房室ブロックカニクイザルによって分析されたシサプリド、dl-ソタロール、ベプリジル、およびベラパミルのトルサドゲン作用：インシリコ機構モデルのCiPAで報告されたものとの比較 

後藤愛、坂本龍一、神林竜一、布井義夫、泉博子・中瀬子...

Toxicological Sciences、第182巻、第2号、2021年8月、357ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab058>

[エクス ▲](#)

Toxicological Sciences、第181巻、第1号、2021年5月、125～133ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab015>

この論文が最初に発表されたとき、表4には「dl-Sotalol」のすぐ右側のセルから「<0.0581」が欠落していました。これはオンラインで修正されました。

[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](#)

Connect

[Join Our Mailing List](#)

- Careers
- Help
- Access & Purchase
- Rights & Permissions
- Open Access
- Potentially Offensive Content
- OUPblog
- Twitter
- Facebook
- YouTube
- Tumblr

Resources

- Authors
- Librarians
- Societies
- Sponsors & Advertisers
- Press & Media
- Agents

Explore

- Shop OUP Academic
- Oxford Dictionaries
- Epigeum
- 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
- アクセシビリティ
- クッキーポリシー
- サイトマップ