

問題を開覧する

年

2021年

問題

183巻、2号、2021年10月、241～415ページ

[ボリウムで閲覧](#)



183巻2号

2021年10月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#)

183巻、2号、2021年10月

現代のレビュー

ビスフェノールAとオスのネズミの生殖システム：可塑剤と健康障害との関連性の発見 FREE

[Shirsha Mondal](#)、[Arindam Bandyopadhyay](#)

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、241～252ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab092](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab092)

[概要](#) ▲

男性不妊の世界的な負担は、身体的、感情的、社会的観点から数百万人の生活に影響を与える驚くべき速度で増加しています。いくつかの既存の内分泌かく乱化学物質の中で、ビスフェノールA（BPA）は、さまざまな実験モデル、特にマウスで男性の生殖毒性を引き起こすことが多くの人から報告されています。この総説では、BPAの全体的な生殖毒性について批判的に論じており、その遍在性、汚染経路、生殖系への影響、および雄マウスの毒性メカニズムに特に注意を払っています。生殖細胞と精子の酸化還元状態の乱れは、BPAによって誘発される男性の生殖毒

性において極めて重要な役割を果たします。この文脈では、ミトコンドリアと小胞体の関与も非常に重要です。カスパーゼ依存性アポトーシスの誘導は、細胞パラメーターの劣化につながる極端な結果です。酸化的な細胞および組織構造の損傷に加えて、内分泌調節の混乱、その後のホルモンおよび細胞の発生プログラムの障害、後成的変化、および炎症は、精子の質の低下を累積的に反映し、生殖の低下につながります。さらに、いくつかの重要な問題も強調されており、対処すれば、BPAを介した男性の生殖毒性についての理解が深まります。炎症は累積的に精子の質の悪さを反映しており、生殖の低下につながります。さらに、いくつかの重要な問題も強調されており、対処すれば、BPAを介した男性の生殖毒性についての理解が深まります。炎症は累積的に精子の質の悪さを反映しており、生殖の低下につながります。さらに、いくつかの重要な問題も強調されており、対処すれば、BPAを介した男性の生殖毒性についての理解が深まります。

[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

市場年齢のヒツジとヤギにおけるオキシテトラサイクリン組織分布と離脱間隔を予測するためのインタラクティブな生理学に基づく薬物動態 (iPBPK) モデルの開発と応用



Mahbubul H Riad、Ronald E Baynes、Lisa A Tell、Jennifer L Davis、Fiona P Maunsell ...

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、253～268ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab095](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab095)

概要 ▲

オキシテトラサイクリン (OTC) は、食料生産動物で広く使用されている抗生物質です。OTCのラベル外使用は一般的であり、食用組織に違反残留物をもたらす可能性があります。人間の食品の安全性を確保するために、食用動物でのラベル外使用後の科学に基づいた撤退間隔 (WDI) を予測する定量的ツールを持つことが重要です。この研究は、羊と山羊のOTCの生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルの開発に焦点を当てています。モデルには、血漿、肺、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、および体の残りの7つのコンパートメントが含まれていました。モデルは、長時間作用型の単回筋肉内 (IM、20 mg / kg) および/または静脈内 (IV、10 mg / kg) 投与後の血清および組織 (肝臓、筋肉、腎

臓、および脂肪) 濃度データで較正されました。羊と山羊の処方。モデルは、**Food Animal Residue Preventance Databank (FARAD)** の独立したデータセットを使用して評価されました。結果は、モデルが全体的な推定決定係数を使用してキャリブレーションデータセットを適切にシミュレートしたことを示しました (R^2) は、羊と山羊のモデルでそれぞれ**0.95**と**0.92**であり、評価データセットの精度は許容範囲内でした。モンテカルロサンプリング手法を適用して、食用組織の薬物濃度が母集団の**99**パーセンタイルの許容値を下回るのに必要な時間を予測しました。モデルは、モデルの適用を容易にするために、**Web** ベースのインタラクティブ**PBPK (iPBPK)** インターフェイスに変換されました。この**iPBPK**モデルは、食品の安全性を確保するために小型反芻動物でのラベル外使用後の**OTC**の**WDI**を推定するための便利なツールを提供し、他のテトラサイクリン薬や他の食用動物への外挿の基礎として機能します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

計算毒性学とデータベース

周産期の転帰に関連したヒト胎盤遺伝子、マイクロRNA、およびCpGメチル化シグネチャーの予測性の比較 

[Jeliah Clark](#)、[Vennela Avula](#)、[Caroline Ring](#)、[Lauren A Eaves](#)、[Thomas Howard](#) ...

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、269～284ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab089](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab089)

概要 ▲

分子シグネチャーは、予測生物学アプリケーションにますます統合されています。ただし、周産期の結果に関連してトランスクリプトミクスとエピゲノムのシグネチャーの全体的な予測性を比較する研究は限られています。この研究は、ヒト胎盤組織における**mRNA**および**マイクロRNA (miRNA)** の発現とシトシン-グアニンジヌクレオチド (**CpG**) のメチル化の兆候を評価し、これらを母体/胎児の健康に影響を与えることが知られている周産期の結果に関連付けることを目的としています。すなわち、出生時体重、胎盤重量、胎盤損傷、および胎盤炎症。次の仮説がテストされました：(1) 異なる分子シグネチャーは、周産期の結果に対してさまざまなレベルの予測性を示し、(2) これらのシグネチャーは、周産期の毒性を誘発することが知られている曝露例 (すなわち、カドミウム) からの混乱を示します。非常に低

い胎週数の新生児コホートの390人の乳児からのマルチオミックス胎盤プロファイルを使用して、各周産期の結果を予測する分子シグネチャーを開発しました。エピゲノムシグネチャー（すなわち、miRNAおよびCpGメチル化）は一貫して最高レベルの予測性を示し、モデルのパフォーマンス指標には次のものが含まれます。連続結果の場合は0.36～0.57の R^2 （予測値と観測値）の値、カテゴリ結果の場合は0.49～0.77のバランスの取れた精度値。上位の予測因子には、傷害と炎症に關与するmiRNAが含まれていました。潜在的に有害な外因性傷害のスクリーニングにおけるこれらの予測シグネチャーの有用性を実証するために、トップランクのmiRNA予測因子を別の妊娠コホートで分析し、カドミウムに関連付けました。主要な予測miRNAは、胎盤細胞の成長、血管の発達、胎児の体重に影響を与えることが知られているmiR-210など、カドミウム曝露に関連して発現の変化を示しました。これらの調査結果は、エピジェネティックマーカーを含めることで追加のメリットが得られる、将来の予測生物学アプリケーションに情報を提供します。

記事を見る 補足データ

初代肝細胞におけるハイコンテントイメージングを使用した肝毒性用量の推定 

Imran Shah、Todor Antonijevic、Bryant Chambers、Joshua Harrill、Russell Thomas

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、285～301ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab091](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab091)

概要 ▲

*invitro*での使用出発点（POD）値を推定するためのデータは、新しいアプローチ手法（NAM）ベースの化学物質リスク評価の重要な要素です。このケーススタディでは、ラット初代肝細胞、ハイコンテントイメージング（HCI）、およびトキシコキネティクスモデリングに基づいて肝毒性についてNAMを評価しました。最初に、ラット初代肝細胞を10濃度（0.2～100 μM ）の51の化学物質で処理し、亜慢性および慢性の反復投与で肝毒性を引き起こした。次に、HCIを使用して、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能、リソソーム量、脂肪症、アポトーシス、DNAテクスチャ、核サイズ、細胞数を24、48、72時間で測定し、50%の最大活性（AC50）で濃度を計算しました。第三に、トキシコキネティクスモデリングを使用して、AC50値から投与等価線量（AED）を推定しました。生理学に基づくトキシコキネティク

モデルを使用したAEDは、亜慢性および慢性の最小毒性量（LOAEL）よりもそれぞれ4.1倍（SD 6.3）および8.1倍（SD 15.5）低かった。対照的に、ToxCastおよびTox21アッセイのAEDは、亜慢性および慢性LOAELよりも89.8倍（SD 149.5）および168倍（SD 323.7）低かった。個々のHCIエンドポイントは、特定の肝病変のAEDも推定しました。インビボPOD。最後に、AEDは、さまざまな*in vitro*曝露期間で類似していたが、定常状態のトキシコキネティクスモデルは、動的な生理学に基づくモデルよりも7.6倍低い推定値を生成しました。私たちの調査結果は、多様な細胞型からのNAMがPODの控えめな推定値を提供することを示唆しています。対照的に、有害な結果と同じ種および細胞型に基づくNAMは、従来の*in vivo*PODに近い推定値を生成する可能性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

新興技術、方法、およびモデル

特徴

Dictyostelium discoideum：発生毒性試験のための代替の非動物モデル 

Robert P Baines、Kathryn Wolton、Christopher RL Thompson

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、302～318ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab097](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab097)

概要 ▲

毒性評価の重要な側面は、発生毒性および生殖毒性（DART）テストです。従来、DARTテストは哺乳類モデルシステムで*invivo*で実施されてきました。動物の使用とDART試験に関連する法外な費用を削減することを目的とした新しい法律は、発生毒性の根底にある遺伝的経路を理解する必要性とともに、毒性評価のための代替モデルシステムに対する需要が高まっていることを意味します。ここでは、DARTテストの潜在的な非動物モデルとして、細胞および発生生物学の単純なモデルシステムとしてすでに広く使用されている真核生物の社会的アメーバ

*Dictyostelium discoideum*の可能性を探ります。*D. discoideum*中の毒性のハイスループットスクリーニングのためのアッセイを開発しました成長と発展。これにより、広範囲の試験化合物の毒性を特徴づけることができ、*D. discoideum*が哺乳類の毒性を広く予測できることが明らかになりました。さらに、このシステムを使用して、さまざまな化合物の分子作用モードを比較す

るための機能ゲノムスクリーニングを実行できることを示します。たとえば、リチウムとバルプロ酸の毒性に影響を与える突然変異のゲノム全体のスクリーニングにより、一般的でユニークな生物学的標的とそれらの毒性を媒介する分子プロセスを特定することができました。これらの研究は、*D. discoideum*が、ハイスループットアプローチへの快適性と分子遺伝学的扱いやすさにより、DARTテストの予測非動物モデルを表す可能性があ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

Sprague-DawleyラットにおけるNNKの14日間の鼻のみの吸入毒性とハーバーの法則研究

[Shu-Chieh Hu](#)、[Seonggi Min](#)、[Hyun-Ki Kang](#)、[Dong-Jin Yang](#)、[Sherry M Lewis](#) ...

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、319～337ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab094>

概要 ▲

4-（メチルニトロソアミノ）-1-（3-ピリジル）-1-ブタノン（NNK）は、ヒトの肺発がん重要な役割を果たす重要なタバコ特有のニトロソアミンの1つです。しかし、喫煙に直接関連するNNKの反復吸入毒性データは、現在限られています。本研究では、NNKの亜急性吸入毒性をSpragueDawleyラットで評価した。両性（9～10週齢、16ラット/性/群）は、鼻のみの吸入により、空気、ビヒクル対照（75%プロピレングリコール）、または0.8、3.2、12.5、または50 mg/kg体重（BW）/日のNNK（NNKエアロゾル濃度：0、0、0.03、0.11、0.41、または1.65 mg/L空気）、1時間/日、連続14日間。毒性は、体重と臓器重量を評価することによって評価されました。食料消費;臨床病理学;組織病理学的観察;NNKの血中、尿、組織レベル、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）、およびそれらのグルクロニド（それぞれ総NNK、tNNK、および総NNAL、tNNALとして報告）。O⁶-メチルグアニンDNA付加体形成;血液と骨髄の小核の頻度。NNKの亜急性吸入毒性がハーバーの規則に従ったかどうか、4時間/日暴露された追加の動物を使用して決定された。結果は、NNK曝露が複数の重大な有害作用を引き起こし、最も敏感なエンドポイントが鼻の非腫瘍性組織病理学的病変であることを示

した。最小毒性量 (LOAEL) は、雌雄ともに $0.8 \text{ mg / kg BW / 日}$ または 0.03 mg / L 空気で1時間/日でした。Haber's Ruleの評価では、同じ用量で低濃度のNNKエアロゾルに長時間 (1日4時間) 吸入暴露すると、高濃度のNNKエアロゾルに短時間暴露するよりも大きな悪影響が生じることが示されました。(毎日1時間)。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

システム分析アプローチを使用したマウスにおける1,4-ジオキサンへの亜慢性曝露からの用量依存的DNA損傷および修復反応の同定

ジョージア・チャルコフタキ、ジャヤ・ブラカシュ・ゴラ、アルバロ・サントス-ネット、デビッド・J・オーリッキー、ローランド・ガルシア-ミリアン ..。

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、338～351ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab030](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab030)

[概要](#) ▲

1,4-ジオキサン (1,4-DX) は、米国全土の飲料水に含まれる環境汚染物質です。肝臓発がん性の疑いがありますが、飲料水中の1,4-DXの連邦または州の最大汚染物質レベルはありません。この化学物質が肝臓の発がん性を誘発するメカニズムについてはほとんど知られていない。本研究では、雌のBDF-1マウスを飲料水中の1,4-DX (0、50、500、および5,000mg / L) に1週間または4週間暴露して、毒性作用を調べました。組織病理学的研究およびマルチオミクスアプローチ (トランスクリプトミクスおよびメタボロミクス) を実施して、毒性の潜在的なメカニズムを調査しました。肝臓の免疫組織化学的分析により、H2AX γ 陽性肝細胞 (DNA二本鎖切断のマーカー) の増加が明らかになりました。曝露後の前胆管細胞の拡大 (DNA損傷と修復メカニズムの両方を反映)。肝臓トランスクリプトミクスは、酸化ストレス応答、解毒、およびDNA損傷に影響を与えると予測されるシグナル伝達経路における1,4-DX誘発性の摂動を明らかにしました。肝臓、腎臓、糞便、および尿のメタボロミクスプロファイリングでは、1,4-DX曝露の影響は見られず、肝臓および糞便での胆汁酸の定量化では、同様に曝露の影響は見られませんでした。結果は、修復反応によって相殺されたDNA損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、1,4-DX曝露に応答し

て修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。肝臓トランスクリプトミクスは、酸化ストレス応答、解毒、およびDNA損傷に影響を与えると予測されるシグナル伝達経路における1,4-DX誘発性の摂動を明らかにしました。肝臓、腎臓、糞便、および尿のメタボロミクスプロファイリングでは、1,4-DX曝露の影響は見られず、肝臓および糞便での胆汁酸の定量化では、同様に曝露の影響は見られませんでした。結果は、修復反応によって相殺されたDNA損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、1,4-DX曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。肝臓トランスクリプトミクスは、酸化ストレス応答、解毒、およびDNA損傷に影響を与えると予測されるシグナル伝達経路における1,4-DX誘発性の摂動を明らかにしました。肝臓、腎臓、糞便、および尿のメタボロミクスプロファイリングでは、1,4-DX曝露の影響は見られず、肝臓および糞便での胆汁酸の定量化では、同様に曝露の影響は見られませんでした。結果は、修復反応によって相殺されたDNA損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、1,4-DX曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。酸化ストレス応答、解毒、およびDNA損傷に影響を与えると予測されるシグナル伝達経路における4-DX誘発摂動。肝臓、腎臓、糞便、および尿のメタボロミクスプロファイリングでは、1,4-DX曝露の影響は見られず、肝臓および糞便での胆汁酸の定量化では、同様に曝露の影響は見られませんでした。結果は、修復反応によって相殺されたDNA損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、1,4-DX曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。酸化ストレス応答、解毒、およびDNA損傷に影響を与えると予測されるシグナル伝達経路における4-DX誘発摂動。肝臓、腎臓、糞便、および尿のメタボロミクスプロファイリングでは、1,4-DX曝露の影響は見られず、肝臓および糞便での胆汁酸の定量化では、同様に曝露の影響は見られませんでした。結果は、修復反応によって相殺されたDNA損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影

響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、**1,4-DX**曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。肝臓と糞便中の胆汁酸の定量化も同様に暴露の影響を示さなかった。結果は、修復反応によって相殺された**DNA**損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、**1,4-DX**曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。肝臓と糞便中の胆汁酸の定量化も同様に暴露の影響を示さなかった。結果は、修復反応によって相殺された**DNA**損傷を反映している可能性があり、最終的な結果は、曝露されたマウスの全身生化学に対する全体的な影響がゼロであると推測されます。私たちの結果は、細胞死を誘発しないが、**1,4-DX**曝露に応答して修復システムを活性化した環境化学物質の調査のための新しいアプローチを示しています。

記事を見る 補足データ

タンシノン**IIA**スルホン酸ナトリウムは、**SIRT1**経路を強化することにより、タバコの煙抽出物によって誘発されるミトコンドリア機能障害、酸化ストレス、および肺胞上皮細胞のアポトーシスを軽減します。 

Ruijuan Guan、Hongwei Yao、Ziying Li、Jing Qian、Liang Yuan ...

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、352～362ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab087](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab087)

概要 ▲

肺気腫は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の最も重要な表現型の1つです。肺胞上皮細胞（AEC）のアポトーシスは、喫煙者とCOPD患者に気腫性変化を引き起こします。サーチュイン1（**SIRT1**）は、ミトコンドリアの機能障害、酸化ストレスを軽減し、アポトーシスを調節することができます。タンシノン**IIA**の水溶性誘導体であるタンシノン**IIA**スルホン酸ナトリウム（**STS**）は、マウスのタバコの煙（**CS**）によって誘発される肺気腫/ COPDから保護することが示されています。ただし、これらの調査結果の根底にあるメカニズムは不明なままです。ここでは、**STS**が**SIRT1**依存メカニズムを介してAECアポトーシスを減衰させるかどうかとその方法を調査します。我々は、**STS**治療がヒト肺胞上皮**A549**細胞における**CS**抽出物（**CSE**）誘導アポトーシスを減少させることを発見しました。**STS**は酸化ストレスを軽

減し、 m)、およびミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質発現の回復。さらに、STSはマイトファジーを促進し、CSEで刺激されたA549細胞の酸化リン酸化タンパク質レベル（複合体I～IV）を増加させました。EX 527によるSIRT1阻害は、A549細胞におけるCSE誘発性ミトコンドリア損傷、酸化ストレス、およびアポトーシスを逆転させるSTSの能力を大幅に弱めるか、または無効にしたため、STSの保護効果はSIRT1のアップレギュレーションと関連していました。結論として、STSは、ミトコンドリア機能を改善し、SIRT1経路を強化することで酸化ストレスを軽減することにより、CSEが誘導するAECアポトーシスを改善します。これらの発見は、CS誘発性COPDに対するSTSの保護の根底にある新しいメカニズムを提供します。

[記事を見る](#)

分子、生化学的、およびシステム毒性学

アフラトキシンB₁を誘導ガット炎症関連糞便リピドーム変更F344ラット 

Jun Zhou、Lili Tang、Jia-Sheng Wang

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、363～377ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab096](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab096)

概要 ▲

アフラトキシンB₁ (AFB₁) AFB₁への長期暴露を示しげっ歯類モデルにおいて腸上皮損傷、誘導された慢性腸疾患を引き起こす可能性があります。この研究では、AFB₁によって誘発される腸への悪影響が腸内細菌叢によって媒介されるという仮説を検証しました。これは、糞便中の微生物叢とメタボロームの変化によって部分的に反映されます。F344ラットは、経口AFB₁に曝露した0、5、25、及び75 μg のキログラム⁻¹ 4週間、体重及び糞便サンプルを収集しました。イオンフラグメンテーションスペクトルベースのメタボロミクスアプローチは、糞便サンプルの糞便微生物叢に関連する代謝変化を調査するために開発されました。私たちは、そのAFB₁を発見した胆汁成分の肝臓および腸の代謝を阻害した。対照と比較して、25 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (中用量群) で治療されたラットの胆汁酸合成関連コレステロールは、糞便サンプル、例えば、ラトステロール (45%減少)、コレステロールエステル (21 %還元)、ケノデオキシコール酸 (20%還

元)、ジヒドロキシコレステロール (55%還元)、ヒドロキシコレステロール (20%還元)、および5-コレステテン (29%還元)。疾患関連脂質は、対照群の糞便で検出されなかったが、それらはAFB₁で発見されたジグリセリド、モノアシルグリセリド、19,20-ジヒドロキシ-ドコサペンタエン酸、およびホスファチジルエタノールアミンを含む治療群。炭水化物の代謝と短鎖脂肪酸の生成は、すべての治療群で著しく減少しました。また、炎症性腸疾患 (IBD) は、糞便の微生物の分類学的構造を-関連約25%のように観察された*Lachnospiraceae*、約25%*Ruminococcaceae*、及び<1%の乳酸菌組成物のパターンと類似していた、IBD患者において見出さ。これらの結果は、糞便微生物叢およびメタボロームによって部分的に反映される腸内細菌叢のAFB₁誘発性破壊が、慢性腸内障害の病因において重要な役割を果たす可能性があることを示唆している。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

神経毒物学

*Bbc3*の喪失は、有機リン系農薬クロルピリホスに曝露されたニューロンの生存とタンパク質クリアランスを強化します 

フェイス・L・アンダーソン、キャサリン・M・フォン・ハーマン、アリソン・L・ヤング、マシュー・C・ハヴルダ

Toxicological Sciences, Volume 183, Issue 2, October 2021, Pages 378–392, [https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab090](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab090)

概要 ▲

環境毒物への曝露は、加齢に伴う神経変性疾患を発症するリスクを高める可能性があります。広く使用されている有機リン系農薬クロルピリホス (CPF) への曝露は、アルツハイマー病やパーキンソン病を発症するリスクの増加と関連していますが、ニューロンのCPF毒性の根底にある細胞メカニズムは完全には理解されていません。CPFによって変調された細胞経路を識別するためにRNAシーケンスを使用して、マウス初代皮質ニューロン培養におけるCPF毒性を評価しました。CPF曝露は、内因性アポトーシスに関連する遺伝子の発現を変化させ、アポトーシス促進性メディエーター*Bbc3* / *Puma*の発現を有意に上昇させました。*Bbc3*の喪失は、CPFによる神経毒性、他の内因性アポトーシス調節遺伝子の誘導を弱めました。*Trp53*と*Pmaip1* (NOXAタンパク質をコードする)、およびアポトーシスエグゼキューター

のカスパーゼ3とポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ (PARP) の切断。CPF曝露は、小胞体ストレス関連遺伝子およびタンパク質の発現増強と、初代神経細胞培養における高分子量タンパク質種の蓄積と関連していた。ユビキチン-プロテアソームシステムの変化の証拠は観察されませんでした。オートファジー関連タンパク質は、同じように曝露されたWT培養と比較してCPF処理Bbc3^{-/-}ニューロン培養でアップレギュレーションされました。Bbc3^{-/-}におけるオートファジー関連タンパク質発現の上昇神経細胞培養は、CPFによって誘発された高分子量α-シヌクレインおよびタウ免疫反応性タンパク質凝集体の減少と関連していた。研究によると、Bbc3^{-/-}ニューロン培養は、小胞体ストレス応答を増強し、CPFを介した毒性に対する耐性の構成要素としてタンパク質クリアランスメカニズムをアップレギュレートします。

記事を見る 補足データ

特徴

スルホニルアジドベースの硫化物スカベンジャーが致死的な硫化水素中毒からマウスを救う FREE

宮崎裕介、丸谷英三、池田隆光、湘、花岡健二郎 ...

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、ページ393〜403、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab088](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab088)

概要 ▲

硫化水素 (H₂S) への暴露は、神経毒性と心肺停止を引き起こす可能性があります。硫化物中毒の犠牲者を蘇生させることは非常に困難であり、生存者はしばしば持続的な神経学的欠損を示します。ただし、硫化物中毒に利用できる特定の解毒剤はありません。この研究の目的は、スルホニルアジドベースの硫化物特異的スカベンジャーであるSS20の投与が、H₂S中毒のモデル（継続的な曝露と心肺停止後）でマウスを救助するかどうかを調べることでした。で継続的な曝露モデル、SS20（1250マイクロモル/kg）またはビヒクルは、Hの790 ppmの呼吸後10分で腹腔内覚醒CD-1マウスに投与したS₂は、Hの別の30分間、続いてS₂吸入。SS20の生存への影響を評価した。で後心肺停止モデル、心肺停止は、麻酔したマウス中の硫化ナトリウム九水和物（125ミリグラム/kg）を腹腔内投与することによって誘導しました。心肺停止の1分後、SS20（250 μmol / kg）またはビヒクルの静脈内投与でマウスを蘇生させました。生存、神経学的転

帰、及びプラズマHにSS20の影響₂ Sレベルを評価しました。中SS20の投与の継続的なH₂ Sの吸入は、車両に1/6対SS20で24時間生存率（6/6 [100%] [17%]向上; $P = .0043$ ）。SS20の逮捕後の投与は、7日間の生存率（SS20で4/10 [40%]対ビヒクルで0/10 [0%]; $p = .0038$ ）および蘇生後の神経学的転帰を改善しました。SS20は、再灌流直後に血漿H₂ Sレベルを停止前のベースラインまで減少させ、自発循環と呼吸に戻るまでの時間を短縮しました。これらの結果は、SS20は致死Hに対して有効な解毒剤であることを示唆している₂心肺停止後に投与した場合でも、S中毒。

記事を見る

ヒトおよびラットの赤血球アセチルコリンエステラーゼに対する16種類の有機リン系農薬またはそれらの活性代謝物の阻害速度論

エドワードCミーク、リチャードライス、ジョンアレンクロウ、ジャニスEチェンバーズ

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、404～414ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab031](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab031)

概要 ▲

阻害動態アッセイは、18人の個々のヒト（成人、成人、臍帯血サンプル、混合人種/民族）からの赤血球「ゴースト」調製物中のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）上の16の市販有機リン（OP）農薬またはそれらの代謝物を用いて実施されました。成体ラット（雌雄）からのプールされたサンプル。基質としてアセチルチオコリンと色原体を使用する確立された分光光度アッセイを採用した。動力学的パラメータ二分子速度定数（ k_I ）、解離定数（ K_I ）、およびリン酸化の定数（ k_p ）各化合物について計算されました。予想通り、試験した化合物の中で広範囲の効力が示されました。得られたデータの統計分析は、偶然に基づいて予期しないヒトサンプル間の性別、年齢、または人種/民族性の違いはなく（計算された48のパラメーターのうち4.2%が統計的に有意）、ラットの性別の違いはないことを示しました。10種類の化合物の二分子速度定数は、ラットとヒトの間で統計的に異ならなかった。データは、種間のAChEの高レベルの保存と、種内の異なる場所でのAChEが同じ遺伝子から生じるという事実と一致して、ラット赤血球ゴースト調製物

から計算された阻害動態パラメーターは、ヒトの標的AChE上のOP化合物。

[記事を見る](#)

正誤表

正誤表：慢性ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤はミトコンドリアの恒常性を破壊し、早期の内皮老化を促進します 

[Yi-Fan Chen](#)、[James E Stampley](#)、[Brian A Irving](#)、[Tammy R Dugas](#)

Toxicological Sciences、第183巻、第2号、2021年10月、415ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab093](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab093)

[エクス ▲](#)

Toxicological Sciences、第172巻、第2号、2019年12月、445～456ページ、[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfz203](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz203)

この原稿の最初に公開されたバージョンでは、次のようにこの正誤表にリストされているいくつかのエラーがありました。

方法のセクションの「ミトコンドリア呼吸機能の分析」では、酸素濃度の単位はnMではなくμMである必要があります。「酸素流（IO₂、ピコモル/秒/細胞百万個）の測定はOで行われた_{2つ}約200と50の間の濃度μM」。

さらに、アンチマイシンA濃度の単位もmMではなくμMである必要があります。「最後に、2.5-5 μMアンチマイシンAは、残留酸素消費量を測定するために追加されました。」

その終わりに...

[記事を見る](#)



[フロントの問題](#)



[目次](#)

[すべての問題](#)

[毒物学について](#)

[編集委員会](#)

[ツイッター](#)

[購入](#)

- ポリシー

著者のガイドライン

フェイスブック
- あなたの図書館に推薦する

広告および企業サービス

ジャーナルキャリアネットワーク

Toxicological Sciences

オンラインISSN1096-0929
ISSN1096-6080を印刷
Copyright©2021Society 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。



Copyright©2021Oxford University Press

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