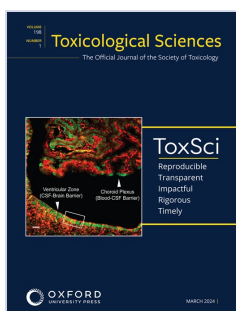


Browse issues

Year 2024

Issue Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 1–156

[Browse by volume](#)



Volume 198, Issue 1

March 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#) [Next >](#)

Volume 198, Issue 1, March 2024

EDITORIAL

Mentoring the next generation of *ToxSci* authors—I Spy *ToxSci* FREE

Kristine L Willett

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Page 1,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad130>

*ToxSci*と聞いて、まず何を思い浮かべますか？もしかしたら「毒性学会（SOT）のジャーナル」かもしれませんし、「迅速な審査で公正な査読を行うジャーナル」かもしれませんし、できれば「私のキャリアの中でずっと行きつけのジャーナルなので、常に*ToxSci*で最高の科学を発表している」かもしれません。

*ToxSci*では、編集チームは常にジャーナルの持続可能性と、次世代の著者に*ToxSci*への尊敬の念を育む方法を考えています。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

毒性学のキャリアを積んでいる方は、最初にどのようにこのジャーナルに出会ったかを思い返してみてください。あなた自身の研究がToxSciと一致し、最も関連性の高い研究が掲載されていたため、自然とToxSciに引き寄せられたのでしょうか？SOTの会合に出席し、そこで学会誌の存在を知ったからでしょうか？あるいは、おそらく最も可能性が高いのは、ToxSciを読んで自分の研究を発表することを検討するよう、指導者から勧められたことでしょう。SOTは、指導者が研修生に与える影響は人生を変える可能性があり、優れた指導は継続的に改善できるスキルであることを高く評価しています。

[View article](#)

2022–2023 Toxicological Sciences: Paper of the Year FREE

Yvonne Will and Jeffrey M Peters

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 2–3,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad126>

トキシコロジー学会の出版委員会のメンバーは毎年会合を開き、前年7月から6月までの12ヶ月間にトキシコロジー・サイエンスに掲載されたすべての論文を検討する。また、理事会は会員からの推薦も考慮し、毒性学に大きく貢献した論文を「Paper of the Year」として選出します。毒性学分野のトップジャーナルとして、これは常に難しい課題である！この賞は、3月に開催される毒性学会年次総会で授与される。

今年の受賞者は以下の通り：

非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコールとウイルスの合併といった肝疾患患者における補体成分の腎発現の増加

Kayla L. Frost, Joseph L. Jilek, Austin D. Thompson, Robert R. Klein, Shripad Sinari, Elmira Torabzedehkorasani, Dean D. Billheimer, Rick G. Schnellmann, Nathan J. Cherrington

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

炎症性肝疾患は重大な死亡原因である。増加傾向にあるが、肝機能障害が腎生理にどのような影響を与えるかについてのデータは限られている。この研究では、肝疾患の分類や関連する腎臓の病態や機能など、病歴や社会歴が検証された腎生検リポジトリを独自に入手した。Frostら（2022年）は、ヒト腎生検サンプルのトランスクリプトーム解析を行い、ゲノムワイド発現プロファイリングのために、28,000以上の遺伝子レベルのプロブセットを含む12のAffymetrix Human Clariom Dアレイを利用した。この研究により、慢性肝疾患に伴う腎機能障害のメカニズムに関する知見が得られた。差次的に発現が認められた55遺伝子のうち、免疫調節遺伝子は疾患間で一貫して増加を示した。補体C1q C鎖の発現傾向は明らかであり、肝障害に関連する腎障害の機序解析の有望なマーカーとして、また、将来、肝疾患が腎機能に及ぼす影響を解析する際の有用なツールとして同定された。このよくできた原稿は、毒物学の分野に重要かつ好影響を与えた。出版委員会は、Frost博士と研究チーム全員に、Paper of the Year Awardを授与する。

[View article](#)

FORUM

Enabling novel paradigms: a biological questions-based approach to human chemical hazard and drug safety assessment

Brian R Berridge and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 4–13,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad124>

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

スループットの必要性、時間と資源のコスト、ハザードと安全性評価研究における動物の使用に関する懸念が、製品開発とリスク評価に使用する新しいアプローチ方法論の採用への関心を高めている。しかしながら、「次世代リスクアセスメント」を定義しようとする現在の取り組みは、商業分野や規制分野によって大きく異なっており、ハザード評価に必要なデータの生物学的範囲に関する先験的な定義は一般的に欠けている。我々は、ハザードアセスメント中に答えることができる明確に定義された質問がないことが、様々な製品開発および承認決定の状況にわたって使用することができる柔軟なパラダイムを生み出す上での主要な障壁であると提唱する。ここでは、目的に適合した手法の選択と、より効率的なエビデンスに基づく意思決定を促進するために、ハザードと安全性評価のための生物学的質問に基づくアプローチ (BQBA) を提案する。この新しいアプローチの主要な柱は、バイオアベイラビリティ、生物活性、逆境、感受性である。このBQBAは、現行のハザードアプローチと比較され、様々な病理生物学的理解や規制上の試験要件のシナリオに適用される。ヒトの健康への有害性をより適切に予測・評価するためのパラダイムと重要な問題をさらに明確にするために、関係者グループによる学際的な共同研究を開始する必要がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)

BIOMARKERS

A network-based transcriptomic landscape of HepG2 cells uncovering causal gene-cytotoxicity interactions underlying drug-induced liver injury

Lukas S Wijaya and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 14–30,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad121>

薬剤性肝障害 (DILI) は、そのメカニズムが十分に理解されていないことが主な原因で、薬剤開発が中断する主な原因となっている。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

DILIのメカニズムを解明するためのトキシコゲノミクスは広く行われている。遺伝子コレギュレーションネットワークに基づくトランスクリプトーム解析は、トキシコゲノミクスデータのメカニズム的解釈の向上に貢献する可能性のあるバイオインフォマティクスアプローチである。ここでは、20種類のDILI化合物、7種類のストレス応答経路の参照化合物、および10種類のサイトカインと成長因子受容体のアゴニストに曝露したHepG2細胞株を用いて、広範な濃度時間経過応答-トキシコゲノミクス研究を行った。500以上の条件下で全トランスクリプトーム標的RNAシーケンシングを行い、トランスクリプトームデータに重み付け遺伝子共役ネットワーク解析を適用し、DILI化合物曝露により強く変調する遺伝子共役ネットワーク（モジュール）を同定した。HepG2とPHHのモジュール応答を保存解析した結果、適応的ストレス応答遺伝子共役ネットワークが高度に保存されていることが示された。また、これらのモジュールの重要な標的遺伝子67個と細胞死発症との因果関係をRNA干渉スクリーニングを用いて評価した。その結果、GTPBP2、HiPA1B、IRF1、iIRT1、TiC22DUがDILI化合物による細胞死誘導の必須モジュレーターであることが同定された。これらの遺伝子は、PHHにおいてもDILI化合物によって誘導された。以上のことから、我々は、大規模トランスクリプトームデータセットとネットワークベースの解析および生物学的検証を組み合わせることで、DILIの決定因子候補を明らかにすることができることを実証した。

[View article](#) [Supplementary data](#)

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Disposition of glycolic acid into the embryo following oral administration of ethylene glycol during placentation in the rat and rabbit [Get access](#)

Nigel P Moore and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 31–39,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad135>

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

エチレングリコール (EG) の発生毒性における胎盤の役割を評価するため、ラットおよびウサギの胎盤形成開始時および完了時に、EG およびその主要代謝物であるグリコール酸 (GA) およびシュウ酸 (OX) の胎盤への分布を測定した。2群 (n = 28) の定時妊娠 WistarラットにEG (1000 mg/kg bw/day、経口経口) を妊娠6日目から妊娠11日目または妊娠16日目まで投与し、同様に2群 (n = 28) の定時妊娠New Zealand WhiteウサギにEGを妊娠6日目から妊娠10日目または妊娠19日目まで投与した。各群4匹を最終投与から1、3、6、9、12、18、24時間後に犠牲とし、母体の血液、胚体外液、胚組織を取り出してEG、GA、OXを分析した。EGとOXはいずれの種においても、母体の血液と比較して受精卵のコンパートメントに優先的に蓄積されなかった。決定的に重要なことは、GAが母体血から優先的に蓄積されたのは、GD 11のラット胚のみで、GD 16では蓄積されず、GD 10でもGD 19でもウサギ胚には蓄積されなかったことである。ラット胚へのGAの蓄積とその胎盤形成過程における減少について、合胞体絨毛細胞全体におけるモノカルボン酸トランスポーターのアイソフォームの発現との関連で考察した。

[View article](#) [Supplementary data](#)

CARCINOGENESIS

Formation of hepatocyte cytoplasmic inclusions and their contribution to methylcarbamate-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats [Get access](#)

Norifumi Takimoto and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 40–49,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad131>

Methylcarbamate (MC), a reaction product between dimethyl

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

ジメチルジカーボネートとアンモニアまたはアンモニウムイオンとの反応生成物であるメチルカーバメート (MC) は、F344ラットにおいて強力な肝発癌物質である。様々な遺伝毒性試験では、MCは陰性であった。これまでの研究では、肝細胞における特徴的な好塩基性細胞質封入体 (CI) の形成など、MCの肝臓への影響については報告されているが、CIの毒性学的意義や肝発癌への関与については不明な点が多い。本研究では、三菱商事の肝発癌メカニズムを明らかにするために、F344遺伝子を背景とするgpt deltaラットをレポーター遺伝子導入動物モデルとして用い、三菱商事4週間投与後の肝毒性および遺伝毒性を検討した。病理組織学的には、発がん用量で肝細胞に単細胞壊死、核異形、Feulgen染色陽性のCIの形成が観察され、MCの肝毒性が示された。また、CIは肝臓の小核試験で大きな小核として検出されたが、骨髄では検出されなかったことから、MCはラットの肝臓に特異的に染色体不安定性を引き起こすことが示唆された。レポーター遺伝子突然変異アッセイでは、MCは肝臓においても突然変異誘発性を示さないことが示された。免疫蛍光分析により、CIは核膜の完全性の喪失、ヘテロクロマチン化の増加、DNA損傷の蓄積を示した。肝臓のSTINGタンパク質レベルの増加は、サイクリックGMP-AMP合成/インターフェロン遺伝子自然免疫経路への影響を示唆した。全体として、これらのデータは、CIを介した染色体再配列の可能性を示した。したがって、CIの形成は、F344ラットにおけるMC誘発肝発癌の初期段階における重要なイベントである可能性がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

Hepatocyte miR-21-5p-deficiency alleviates APAP-induced liver injury by inducing PPAR γ and autophagy [Get access](#)

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

アセトアミノフェン (APAP) 誘発性肝障害は、世界中で最も頻度の高い急性肝不全の原因の一つである。APAPを過剰投与した動物およびヒトにおいて、肝組織および血漿中のmiRNA-21レベルの有意な増加が観察されている。しかし、急性肝障害に対するmiRNA-21の作用機序は不明である。本研究では、肝細胞特異的miRNA-21ノックアウトマウス (miR-21-HKO) を作製し、miR-21-HKOマウスと背景をマッチさせた野生型 (WT) マウスをAPAPの毒性用量で処理した。WTマウスと比較して、miR-21-HKOマウスは生存率の増加、壊死肝細胞の減少、オートファジーの活性化を示唆する軽鎖3βの発現増加を示した。PPARγの発現は、2時間のAPAP処理後、miR-21-HKOマウスの肝臓で高度に誘導され、12時間のAPAP処理でLC3Bの活性化に先行した。miR-21は、その3'-UTRを標的とすることにより、PPARγタンパク質の発現を負に制御した。miR-21-HKOマウスのPPARγ機能を強力な拮抗薬GW9662で阻害すると、オートファジーの活性化が有意に減少したことから、miR-21が介在する肝毒性におけるPPARγシグナル伝達経路の不可欠な役割が示唆された。以上より、miR-21の肝細胞特異的枯渇は、PPARγおよびオートファジーを活性化することにより、APAP誘導性肝毒性を緩和し、APAP媒介性肝障害におけるmiR-21の重要な新たな制御的役割を示した。

[View article](#) [Supplementary data](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Long-lasting developmental effects in rat offspring after maternal exposure to acetamiprid in the drinking water during gestation [Get access](#)

Victoria Longoni and others

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

ネオニコチノイド (NNTs) は、都市、郊外、農業での害虫駆除に安全であると提唱されている殺虫剤の一種である。しかし、妊娠中に低用量曝露を繰り返した場合の発達への影響についてはほとんど知られていない。ここでは母体毒性の閾値以下と考えられる量 (6 mg/kg/ 日) をラットに投与し、妊娠 2 ~ 19 日目に飲料水に溶かした NTT アセタミプリド (ACP) を母体に投与した後の早産児と発育中の仔ラットの形態学的、生化学的、神経行動学的特徴を評価した。探索的評価として、母体の体重増加、胎児の生存率、体重と性比、頭殿長、新生児の体重と性比、胎盤、母体血液、胎児肝臓の代謝酵素、乳児期における肛門性器距離と表面右旋回反応をモニタリングした。また、思春期における連合-空間-運動反応の完全性を調べるために、旋回訓練テストを用いた。その結果、母体毒性、生殖毒性、発育毒性を示す一貫した所見は認められなかった。しかし、母親の体重増加、胎盤のブチリルコリンエステラーゼ活性、神経行動学的反応に ACP の影響が認められ、穏やかな毒性作用が示唆された。このように、本研究では、これまで垂毒性と考えられてきた用量で、発達感受性の傾向を示した。表流水や地下水の環境試料中の ACP 濃度は、本研究で使用した濃度よりもはるかに低いことがほとんどであると報告されているが、本研究の結果は、発達への影響を防止することを目的とした現行のガイドラインで使用されている ACP の出発点を、子供における補完的な高感度マルチエンドポイント試験によって検証する必要がある可能性を示唆している。

[View article](#)

Responses of peritubular macrophages and the testis

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad128>

フタル酸モノ-(2-エチルヘキシル) (MEHP)の曝露は、血液精巣関門を破壊し、精巣胚細胞アポトーシスを引き起こすことが知られている。精巣周囲マクロファージ (PTM ϕ) は、精原幹細胞ニッチの近くに凝集する、新しく同定されたタイプの精巣マクロファージである。我々は以前、MEHP曝露が思春期周辺ラットの精巣内でPTM ϕ 数を6倍増加させることを報告した。このPTM ϕ の変化を説明する基礎的なメカニズムとその生物学的意義は不明である。本研究では、MEHP誘発精巣毒性に感受性が低いことが知られているげっ歯類(生後75日の成熟ラットと生後26日の思春期周辺マウス)において、MEHP誘発PTM ϕ の変化が起こるかどうかを検討した。結果は、成熟ラットは同種マッチした思春期周辺ラットよりも2倍高いPTM ϕ 数の基礎レベルを有するが、MEHP曝露後のPTM ϕ 数の有意な増加はないことを示した。思春期周辺マウスは思春期周辺ラットと比較して5倍高いPTM ϕ の基礎レベルを有するが、MEHP曝露後の数の増加は示さなかった。さらに、MEHP応答性の思春期周辺ラットと感受性の低いげっ歯類の精巣トランスクリプトームの質問を、3' Tag配列決定によりプロファイルした。MEHP曝露後の思春期周辺ラットでは、遺伝子発現の有意な変化が観察された。しかし、成熟ラットでは遺伝子発現の変化は小さく、思春期周辺マウスではわずかな変化しか示さなかった。まとめると、データは、PTM ϕ 数が年齢および種に依存してMEHPに対するげっ歯類の感受性と関連することを示した。

[View article](#)

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

Zoledronic acid and ibandronate-induced nephrotoxicity in 2D and 3D proximal tubule cells derived from human and rat Get access

Leslie J Valencia and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 86–100,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad123>

薬剤誘発性近位尿細管 (PT) 障害は、薬剤開発全体を通して重大な安全性上の懸念事項である。従来のin vitro二次元 (2D) および前臨床in vivoモデルでは、臨床試験で提示される薬剤関連障害を予測できないことが多い。様々な三次元 (3D) 微小生理学的システム (MPS) が、生理学的に関連する特性を模倣するために開発され、腎毒性をより予測できるようになっている。動物種間でMPSの能力を調べるために、ゾレドロン酸とイバンドロン酸 (62.5–500...M)、および抗生物質ポリミキシンB (PMB) (それぞれ50および250...M) に曝露した後のhRPTEC/TERT1sとラット初代近位尿細管上皮細胞 (rPPTEC) における細胞毒性を比較した。比較のために、二次元培養したhRPTEC/TERT1sとrPPTECを用いて、重複濃度を含む同じ薬剤に曝露した後の細胞毒性を調べた。in vitroモデルに関係なく、ビスホスホネートに曝露したrPPTECはhRPTEC/TERT1sよりも迅速に細胞毒性を示した。PMBはhRPTEC/TERT1sよりもrPPTECの腎毒性に対する感受性が低く、三次元モデルと二次元モデルの両方での種感受性の違いを示した。一般的に、二次元培養細胞はMPSと比較してより迅速な薬剤誘発性細胞毒性を経験し、MPSは必要に応じて長期薬剤曝露研究に有利であることを示唆した。さらに、イバンドロン酸に曝露したhRPTEC/TERT1sとrPPTECは、ゾレドロン酸と比較してより高いレベルの炎症性および腎障害バイオマーカーを産生し、イバンドロン酸は急性腎障害を誘発するが、イバンドロン酸はゾレドロン酸よりも毒性が低いため、潜在的な保護反応も示す。本研究は、MPSモデルが動物研究およびヒト臨床試験に先立つ化合物の前臨床スクリーニングに使用できることを示唆している。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

clinical trials.

[View article](#) [Supplementary data](#)

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

Interaction with YAP underlies the species differences between humans and rodents in CAR-dependent hepatocyte proliferation ^{FREE}

Ryota Shizu and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 101–112,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad129>

肝臓に主に発現する核内受容体である構成的アンドロスタン受容体 (CAR) は、様々な化学物質によって活性化され、げっ歯類において肝細胞増殖と肝発癌を誘導する。しかし、CAR依存性肝細胞増殖の根底にあるメカニズムは不明である。重要なことは、この現象はヒト肝臓では観察されていない。本研究は、CAR誘導肝細胞増殖の根底にある分子メカニズムを調べ、ヒトとげっ歯類の間の肝細胞増殖の種差を探索することを目的とした。CAR活性化因子TCPOBOPでマウスを処理すると、肝細胞増殖と肝臓癌誘導因子として知られるyes関連蛋白質 (YAP) の核蓄積が誘導された。この誘導はCARノックアウトマウスでは消失した。培養細胞で外因的に発現したYAPは、マウスCARとの共発現によって核に蓄積されたが、ヒトCARとは蓄積されなかった。組換え蛋白質のプルダウン解析により、マウスCARはYAPと相互作用したが、ヒトCARは相互作用しなかった。YAP欠失変異体を用いたさらなる研究により、YAPのWWドメインがCARとの相互作用に必須であることが同定され、マウスCARのPYモチーフ (PPAY) はWWドメインへの結合に重要であるが、その変異モチーフ (PPAH) を持つヒトCARはYAPと相互作用できないことが示された。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

CARにY150H変異 (PPAYからPPAH) を持つマウスモデルは、TCPOBOP誘発肝細胞増殖とYAPの核内蓄積を劇的に減弱した。CARはPYモチーフ - WWドメイン相互作用を介してYAPの核内蓄積を誘導し、肝細胞増殖を促進する。ヒトCARにおけるこの相互作用の欠如は、ヒト肝臓におけるCAR依存性肝細胞増殖の欠如に寄与する。

[View article](#) [Supplementary data](#)

NEUROTOXICOLOGY

Ammonium perchlorate: serum dosimetry, neurotoxicity, and resilience of the neonatal rat thyroid system Get access

Mary E Gilbert and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 113–127,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad133>

環境汚染物質である過塩素酸塩は、甲状腺へのヨウ素の取り込みを減少させることにより、甲状腺ホルモンの合成を障害する。この既知の作用にもかかわらず、中用量の過塩素酸塩は、曝露された母ラットから生まれた仔ラットの血清甲状腺ホルモンを有意に変更しない。母親が過塩素酸塩に曝露された後の仔ラットにおける過塩素酸塩の用量測定と甲状腺および脳の反応性を調べた。妊娠ラットの母ラットに、妊娠6日目から出生後21日目まで過塩素酸塩を飲水投与した(0, 30, 100, 300, 1000 ppm)。過塩素酸塩は胎盤、乳汁および血清中に存在し、血清中の過塩素酸塩は授乳期間中に減少した。血清および脳の甲状腺ホルモンは出生時に低下したが、PN2によって対照レベルに回復した。曝露された仔ラットの甲状腺では、Nisの劇的なアップレギュレーションが観察された。PN2によって血清甲状腺ホルモンが対照レベルに戻ったにもかかわらず、PN14仔ラットの脳ではいくつかのTH応答遺伝子の発現が変化した。文脈的恐怖学習は成体では障害されず、これまでの報告を支持している。血清過塩素酸濃度の低下と甲状腺におけるNis遺伝子発現の著しいアップレギュレーションは、新生児の甲状腺機能が急速に正常状態に戻ったことと一致している。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

しかし、この回復にもかかわらず、子宮内で始まり出生時に存在する血清と脳の甲状腺ホルモン不足は、胎児のTH作用とその後の脳発達の軌跡を変更するのに十分であると思われる。この変化した軌跡のバイオマーカーは新生児の脳に残っており、過塩素酸が発達中の脳に影響を与えないわけではないことを示している。

[View article](#) [Supplementary data](#)

Bypassing the brain barriers: upregulation of serum miR-495 and miR-543-3p reflects thyroid-mediated developmental neurotoxicity in the rat [Get access](#)

Katherine L O'Shaughnessy and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 128–140,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad125>

甲状腺かく乱化学物質の神経発達への影響を評価することは困難である。いくつかの標準化された発生および生殖毒性研究は、発育中のラットにおける血清チロキシン (T₄) 測定を推奨しているが、血清T₄低下と神経発達転帰の間の外挿は簡単ではない。以前、著者らは血液 - 脳および血液 - 脳脊髄液関門が新生ラットの発達性甲状腺機能低下症によって影響を受ける可能性があることを示した。ここで著者らは、脳関門が異常な甲状腺作用によって機能的に障害されると、小分子が脳組織から全身循環に逃避する可能性があるという仮説を立てた。その後、これらの小分子を血液試料中で同定し、甲状腺が仲介する発達神経毒性の直接的な読み取りに役立てることができた。これらの仮説を検討するため、妊娠ラットをプロピルチオウラシル(PTU、0または3 ppm)に曝露して甲状腺ホルモン不全を誘発し、母ラットに出産を許可した。PTUは出生後の子孫の血清T₄を有意に低下させた。我々の仮説と一致して、PTU曝露した仔ラットにおいて脳関門のタイトジャンクションが異常であり、血液脳関門は透過性の増加を示した。次に、血清マイクロRNAシーケンシング (miRNA-Seq) を行い、これらの神経発達障害を反映する可能性のある非コードRNAを同定した。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

同定された差次的に発現するmiRNAのうち、7つはPTU曝露した仔ラットにおいてアップレギュレートされた。qRT-PCRによる検証は、miR-495とmiR-543-3pが雄と雌で同様にアップレギュレートされたことを示す。興味深いことに、これらのmiRNAは、ラット脳で同定された異常と平行して、他のモデルにおいて細胞接合部機能不全と関連付けられている。まとめると、これらのデータは、miR-495とmiR-543-3pが甲状腺媒介発達神経毒性の新規in vivoバイオマーカーである可能性を示す。

[View article](#) [Supplementary data](#)

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

Ten years of using key characteristics of human carcinogens to organize and evaluate mechanistic evidence in IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Patterns and associations FREE

Ivan Rusyn and Fred A Wright

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 141–154,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad134>

主要特性アプローチを用いた機序的証拠の系統的レビューと評価は、2012年に国際がん研究機関 (IARC) によって提案され、2015年からIARC各モノグラフ作業部会で用いられている。主要特性とは、ヒトにがんを引き起こすことが知られている物質の10の特徴である。2015年から2022年の間に、合計19のモノグラフ (合計73物質) ががんハザード分類に主要特性を用いた。我々は、多様な物質に関する不均一なメカニズムデータを用いた主要特性アプローチのがんハザード分類への適用のレトロスペクティブ分析が、意思決定における系統的レビューに有益であると仮定した。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

我々は、各モノグラフから結論、データタイプ、およびがんハザード分類におけるメカニズムデータの役割に関する情報を抽出した。統計解析により、主要特性の使用パターン、主要特性、データタイプ、および最終決定の間の傾向と相関が特定された。多くの物質と主要特性のデータにギャップがあるにもかかわらず、いくつかの重要な結果が得られた。*in vivo*動物試験、*in vitro*動物試験、および*in vitro*ヒト試験からのメカニズムデータは、物質が主要特性を介してがんを引き起こす可能性があるという結論に最も影響を与えた。主要特性の関与を除外するためには、ToxCastのような大規模な系統的*in vitro*試験プログラムからのデータが最も有益であった。全体として、ヒトの*in vitro*データのような系統化されたデータストリームの利用可能性が高まることは、正の関連性と負の関連性の両方について、より信頼性のある情報に基づく結論の基礎を提供し、がんの危険性に関する専門家の判断に情報を提供するであろう。

[View article](#) [Supplementary data](#)

CORRECTION

Correction: Ammonium perchlorate: serum dosimetry, neurotoxicity, and resilience of the neonatal rat thyroid system FREE

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 1, March 2024, Pages 155–156,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae010>

This is a correction to: Mary E Gilbert, Iman Hassan, Katherine L O'Shaughnessy, Carmen Wood, Tammy E Stoker, Cal Riutta, Jermaine L Ford, Ammonium perchlorate: serum dosimetry, neurotoxicity, and resilience of the neonatal rat thyroid system, *Toxicological Sciences*, 2023;
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad133>

The following changes have been made to the original

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

quantitative PCR, third sentence now reads: “[...]and ABI Universal Master Mix (ThermoFisher, 4304437).” instead of: “[...](and ABI Universal Master Mix, ThermoFisher, 4304437).”

In section **Brain TH**, the fourth sentence was emended to read: “[...]the residue dissolved in 5% acetonitrile:[...]” instead of “[...]the residue dissolved in of 5% acetonitrile: [...]”.

In Table 1, the RN number was missing for TshR (Rn00563612_m1). Table 1 has been emended with the missing RN number.

[View article](#)



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By select you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).