

Browse issues

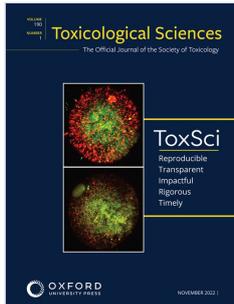
Year

2022

Issue

Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 1–111

[Browse by volume](#)



Volume 190, Issue 1

November 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 190, Issue 1, November 2022

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

FEATURED

Role of Plasma Membrane Dicarboxylate Transporters in the Uptake and Toxicity of Diglycolic Acid, a Metabolite of Diethylene Glycol, in Human Proximal Tubule Cells FREE

[Julie D Tobin, Corie N Robinson, Elliot S Luttrell-Williams, Greg M Landry, Donard Dwyer ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 1–12, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac091>

[Abstract](#) ▲

ジエチレングリコール (DEG) 大量中毒は、DEGが混入された医薬品を誤って摂取することにより、近位尿細管壊死と急性腎障害を引き起こすのが典型的な例である。代謝物であるジグリコール酸 (DGA) は腎臓組織に非常に多く蓄積され、その直接投与によりDEG投与ラットと同様の毒性を示すことが知られています。DGAはジカルボン酸であり、コハク酸などの代謝物と構造が類似しています。本研究では、DGAの細胞内蓄積機構、特にコハク酸の取り込みを担うジカルボン酸ナトリウムトランスポーター (NaDC-1またはNaDC-3) を介してヒト近位尿細管 (HPT) 細胞の初代培養にDGAが取り込まれるかどうかを評価しました。HPT細胞を膜インサート上で培養すると、頂膜と底膜の両方向からナトリウム依存的にコハク酸が取り込まれることが観察された。NaDC-1阻害剤N-(p-amylicinnamoyl)anthranilic acid (ACA)で前処理すると、アピカルなコハク酸およびDGAの取り込みが著しく減少した。コハク酸とDGAの基底側への取り込みは、ACAとNaDC-3阻害剤である2,3-ジメチルサクシネートの併用処理で同様に減少した。NaDC-1機能をノックダウンするために細胞をsiRNAで前処理すると、アピカルなコハク酸の取り込みとアピカルなDGAの毒性は減少したが、基底側のコハク酸取り込みと基底側のDGA毒性の減少はNaDC-3ノックダウンでは限界であった。DGAはコハク酸のアピカルな取り込みを減少させたが、ベースサイドの取り込みは減少させなかった。本研究により、初代HPT細胞はジカルボン酸ナトリウム輸送機能を保持しており、DGAはこれらの輸送体によって取り込まれることが確認された。本研究により、腎臓によるこの有害代謝物の取り込みを減少させる分子標的として、NaDC-1が有力であり、NaDC-3が可能であることが確認された。

[View article](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Exposure to the Organophosphate Pesticide Fenitrothion Directly Induced Defects in Mouse Embryonic External Genitalia Get access

[Alvin R Acebedo](#), [Mellissa C Alcantara](#), [Tsuyoshi Nakanishi](#), [Takehiko Ogawa](#), [Gen Yamada](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 13–22, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac085>

Abstract ▲

多くの工業化学物質が抗アンドロゲン物質として報告されている。これらの物質への曝露は、ヒトの健康、特に胚性外生殖器（eExG）などの生殖器官の発達に対する潜在的なリスクとなる可能性がある。現在、内分泌かく乱化学物質の毒性作用やメカニズムを解明するためのアッセイ系が求められている。本研究では、内分泌かく乱化学物質の尿道形成に対する作用機序の違いを評価するために、eExG スライス培養アッセイが有用であることを示した。抗アンドロゲン作用が報告されている 3 種類の化学物質、ダイアジノン、フタル酸ジブチル、フェニトロチオン（FNT）の内分泌かく乱作用の可能性を eExG スライスで評価した。ジアジノン、フタル酸ジブチルではなく、FNT に暴露すると、アンドロゲンによる尿道の男性化異常とアンドロゲン標的遺伝子 *Mafb* の発現低下が引き起こされた。さらに、FNT 処理した組織スライスでは、アンドロゲン受容体の発現が減少していた。これらの結果は、FNT が、アンドロゲンによって誘発された eExG の男性化において、アンドロゲン受容体の発現を減少させることによって、アンドロゲン信号伝達を阻害することを示しています。このように、化学物質による先天性異常の成因をさらに解明するためには、組織特異的な内分泌かく乱作用を効果的に評価できる動物モデルの重要性が浮き彫りになった。

[View article](#)

Gestational Benzo[a]pyrene Exposure Destroys F1 Ovarian Germ Cells Through Mitochondrial Apoptosis Pathway and Diminishes Surviving Oocyte Quality Get access

Kelli F Malott, Kathleen Leon Parada, Melody Lee, Edward Swanson, Ulrike Luderer

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 23–40, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac086>

Abstract ▲

ベンゾ[a]ピレン (BaP) を含む多環芳香族炭化水素は、不完全燃焼の生成物である。マウスの雌の胚では、始原生殖細胞は胚 (E) 10前後の生殖腺隆起に到達する前後に増殖し、E13.5で減数分裂に入り始める。卵母細胞では、E17.5から始まる第一減数分裂前期の段階で停止する。我々は以前に、2 mg/kg-dayのBaPに曝露した雌マウスの卵巣卵胞がE6.5-15.5で用量依存的に枯渇することを報告した。我々は、胚性卵巣は分裂期の発育ウィンドウにおいて妊娠中のBaP曝露に対してより感受性が高く、この曝露により曝露したF1雌の子孫の卵巣および卵母細胞において持続的な酸化ストレスがもたらされると仮定した。E6.5-11.5 (有糸分裂期) またはE12.5-17.5 (減数分裂期) の時限妊娠雌マウスに0または2 mg/kg-dayのBaPを油中経口投与した。E13.5卵巣を培養し、BaPによる生殖細胞死の機構を検討した。いずれの出生前ウィンドウにおいても、BaP曝露後のF1思春期卵巣では、統計的に有意な卵胞減少および卵巣脂質過酸化の増加が観察された。E13.5卵巣をBaPで培養すると生殖細胞のDNA損傷と卵母細胞のミトコンドリアからのチトクロムcの放出が誘導され、BaP曝露がミトコンドリア経路でアポトーシスを誘導することが確認された。BaPに妊娠中暴露されたF1雌のMII卵子では、ミトコンドリア膜電位、卵子脂質滴 (LD) 体積およびミトコンドリア-LD共焦点化が減少し、ミトコンドリアのスーパーオキシドレベルが増加した。この結果は、有糸分裂期または減数分裂期にBaPに暴露されたF1卵巣および卵子において、生殖細胞の枯渇と持続的な酸化ストレスに対して同様の感受性があることを示すものであった。

[View article](#)**ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY**

Caveolin-1 and Its Functional Peptide CSP7 Affect Silica-Induced Pulmonary Fibrosis by Regulating Fibroblast Glutaminolysis

access

Guanru Li, Qi Xu, Demin Cheng, Wenqing Sun, Yi Liu ...

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 41–53, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac089>

Abstract ▲

シリカへの曝露は、珪肺症と呼ばれる肺線維症の原因であり、呼吸不全を引き起こし、最終的には死に至る。しかし、何が線維化を引き起こすのかは十分に解明されておらず、治療法も限られているのが現状です。我々は以前、RNA配列解析により、シリカ吸入マウスの肺組織でカベオリン-1 (CAV1) の発現が低下していることを明らかにした。今回、我々は、シリカ吸入により線維化したマウス肺組織において、CAV1がメッセンジャーRNAおよびタンパク質レベルで減少していることを確認しただけでなく、CAV1の機能性ペプチドであるCSP7が*in vivo*で肺線維化を抑制することを明らかにした。さらに*in vitro*の実験では、CAV1は線維芽細胞においてYes-associated protein 1 (YAP1) の発現を低下させ、その核内転位に影響を与えることが明らかになりました。さらに、グルタミン分解の重要な制御因子であるグルタミナーゼ1 (GLS1) が、YAP1の下流エフェクターであることが確認されました。CAV1は、YAP1の活性を抑制してGLS1の転写を減少させ、それによって線維芽細胞の活性化を抑制することができました。以上の結果から、CAV1とその機能性ペプチドであるCSP7は、珪肺症の予防と介入のための分子または薬剤となる可能性があることが明らかになった。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

St. John's Wort Exacerbates Acetaminophen-Induced Liver Injury by Activation of PXR and CYP-Mediated Bioactivation FREE

Yiming Jiang, Yanying Zhou, Shaofei Song, Shicheng Fan, Yue Gao ...

Abstract ▲

セントジョーンズワート (SJW) は、軽度のうつ病に対する薬草療法である。しかし、SJWの長期使用は、薬物-薬物相互作用のため、臨床の場で安全性が懸念されている。アセトアミノフェン (APAP) の過剰使用は重篤な肝障害を引き起こすが、SJWがAPAPによる肝障害を調節するかどうかはまだ不明である。本研究では、APAP誘発急性肝障害に対するSJW長期投与の効果とその関与機序を検討した。形態学的および生化学的な評価により、SJWがAPAP誘発の毒性を悪化させることが明確に示された。さらに、SJWはマウスのグルタチオン減少を著しく促進し、APAP-システインおよびAPAP-N-アセチルシステイニル付加物のレベルを増加させ、APAP代謝の活性化を促進し、APAP誘発肝損傷を悪化させることが明らかになった。SJWによる肝障害におけるAPAP代謝活性化をさらに解明するために、CYP2E1およびCYP3Aの活性と発現量を測定した。その結果、SJW投与後にCYP2E1およびCYP3Aの活性と発現量が上昇することが明らかとなった。さらに、SJWによってPXR-CYPシグナル伝達経路が活性化され、その下流の標的遺伝子がアップレギュレートされた。以上より、本研究では、SJWエキスの長期投与によりAPAPの代謝活性化が起こり、APAPによる肝障害が有意に増悪することが示され、SJWとAPAPの臨床使用には注意が必要であることが示唆された。

[View article](#)**NANOTOXICOLOGY**

LncRNA HOTAIRM1 Involved in Nano NiO-Induced Pulmonary Fibrosis via Regulating PRKCB DNA Methylation-Mediated JNK/c-Jun Pathway Get access [Jinfa Zheng, Jinyu Wang, Xin Qin, Kun Li, Qing Gao ...](#)

Abstracts ▲

Text

Graphical

酸化ニッケルナノ粒子 (Nano NiO) は肺線維症を引き起こし、そのメカニズムにはエピジェネティクスが関連していると言われている。本研究では、Nano NiO 誘発肺線維症における long noncoding RNA HOXA transcript antisense RNA myeloid-specific 1 (HOTAIRM1), DNA methylation and expression of protein kinase C beta (PRKCB), and JNK/c-Jun pathway 間の制御関係の解明を目的とした。そこで、Nano NiO を週 2 回 9 週間気管内投与してラット肺線維化モデルを構築し、BEAS-2B 細胞を Nano NiO で 24 時間処理してコラーゲン沈着モデルを確立した。ここでは、ラット線維化肺組織の DNA メチル化パターンを全ゲノム Bisulfite sequencing により解析した。そして、mRNA トランスクリプトームデータを統合し、転写的に意義のある 93 個の DNA メチル化遺伝子を見出した。一方、Nano NiO は、in vivo と in vitro の両方で、lncRNA HOTAIRM1 のダウンレギュレーション、ハイメチル化、PRKCB2 のアップレギュレーション、JNK/c-Jun 経路活性化、コラーゲン沈着 (アップレギュレーション Col-I と α -SMA) を引き起こすことがデータから明らかとなった。DNMTs 阻害剤 5-AZDC は、Nano NiO による PRKCB2 の発現、JNK/c-Jun 経路の活性化、コラーゲン沈着を抑制したが、PRKCB2 の過剰発現は Nano NiO 誘導 BEAS-2B 細胞の上記の変化を悪化させることが判明した。さらに、JNK/c-Jun 経路阻害剤 (SP600125) は Nano NiO 誘導の過剰なコラーゲン形成を緩和した。さらに、HOTAIRM1 の過剰発現は、Nano NiO によって誘導される BEAS-2B 細胞の PRKCB 低メチル化、JNK/c-Jun 経路の活性化、およびコラーゲン生成を抑制した。以上のことから、HOTAIRM1 は PRKCB の DNA メチル化を介した JNK/c-Jun 経路を抑制することにより、Nano NiO 誘発肺線維化を抑制することが明らかとなった。

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

NEUROTOXICOLOGY

Arsenic Induces GSK3 β -Dependent p-Tau, Neuronal Apoptosis, and Cognitive Impairment via an Interdependent Hippocampal ER α and IL-1/IL-1R1 Mechanism in Female Rats Get access

Keerti Gupta, Jitendra Vishwakarma, Asmita Garg, Rukmani Pandey, Veena Jain ...

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 79–98, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac087>

Abstract ▲

ヒ素は、環境汚染物質の一つであり、神経毒性を有する可能性がある。我々は以前、ヒ素が海馬の神経細胞のアポトーシスを促進し、認知機能を低下させることを報告した。ここでは、タウ病理との相関を明らかにした。環境中のヒ素への曝露により、雌ラットの海馬神経細胞において、タウのリン酸化と主要なタウキナーゼであるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 β (GSK3 β) の増加が確認された。海馬の初代神経細胞でも同様に検出された。海馬の正常な機能には、制御されたエストロゲン受容体 (ER) レベルと炎症が寄与していることから、ヒ素曝露後にそれらのレベルを調査した。ERスクリーニングの結果、ヒ素は海馬の神経細胞のER α を低下させることがわかった。また、海馬のインターロイキン-1 (IL-1) およびその受容体IL-1R1が上昇していることがわかった。さらに、ヒ素とER α アゴニストである4,4',4''-(4-Propyl-[1H]-pyrazole-1,3,5-triyl)trifenol (PPT) またはIL-1Rアンタゴニスト (IL-1Ra) の共処理によりGSK3 β とp-tauが低下し、タウ超リン酸化にER α 低下とIL-1とIL-1R1上昇が関与していると思われることが示された。次に、ER α とIL-1/IL-1R1が関連しているかどうかを調べたところ、PPTはIL-1とIL-1R1を減少させるが、IL-1RaはER α を回復させ、ヒ素による相互依存性を示唆することがわかった。最後に、この経路をアポトーシスと認知に関連付けた。PPT、IL-1Ra、GSK3 β 阻害剤であるLiClは、海馬の神経細胞のcleaved caspase-3とTUNEL+veアポトーシス数を減らし、学習時のエラー数を減らし、Y迷路テストの保存記憶と受動回避テストの保持能力を増加させることが、ヒ素投与ラットで観察された。このように、本研究は、ヒ素によるGSK3 β 依存的なタウ病変が、ER α とIL-1/IL-1R1シグナルの相互依存性を介して引き起こされる新しいメカニズムを明らかにした。また、ヒ素による神経毒性に対して、ER α アゴニストおよびIL-1インヒビターが保護的な役割を果たすことも想定される。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

Validation of Risk-Stratification Method for the Chronic Atrioventricular Block Cynomolgus Monkey Model and Its Mechanistic Interpretation Using 6 Drugs With Pharmacologically Distinct Profile

Get access

[Ai Goto](#), [Kengo Sakamoto](#), [Ryuichi Kambayashi](#), [Hiroko Izumi-Nakaseko](#),
[Shinichi Kawai](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Pages 99–109,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac088>

[Abstract](#) ▲

慢性房室ブロックのカニクイザルモデルに対するリスク層別化法の検証とそのメカニズム解釈を、薬理的に異なる6種類の薬剤を用いて行った。意識下で以下の薬物を経口投与した。1, 5, 10 mg/kg (n = 6); Haloperidol: 1, 10, 30 mg/kg (n = 5); amiodarone: 30 mg/kg (n = 4)、ファモチジン: 10 mg/kg (n = 4)、レボフロキサシン: 100 mg/kg (n = 4)、およびトルテロジン: 0.2, 1, および 4.5 mg/kg (n = 4) であった。アステミゾールは5及び10 mg/kgで $\Delta \Delta QTcF$ を有意に延長したが、他の薬剤では有意な変化は認められなかった。

Torsade de pointes (TdP) はアステミゾール5及び10 mg/kgで3/6及び6/6に、ハロペリドール10及び30 mg/kgでそれぞれ1/5及び1/5に誘発されたが、他の薬剤では観察されなかった。薬物のTorsadogenic riskは、我々の以前の研究で規定されたサルモデルの基準を用いて定量化された。すなわち、高リスク薬は、臨床最大一日投与量の3倍以下でTdPを誘発した。中リスクの薬剤はこの用量範囲ではTdPを誘発せず、より高用量で誘発した。低リスク/無リスクの薬剤は、試験したどの用量でもTdPを誘発することはなかった。リスクの大きさは、アステミゾールとハロペリドールが中程度で、その他の薬剤は低リスク/無リスクであった。非臨床モデルと難治性再分極患者との間に存在する問題を解決し、非二重陰性の薬剤候補（hERG測定陽性かつin vivo QT試験陽性）の市販申請時の規制当局の判断と表示を強化できる可能性がある。

[View article](#)

RETRACTION

Retraction: Research Article Flavocoxid Protects Against Cadmium-Induced Disruption of the Blood-Testis Barrier and Improves Testicular Damage and Germ Cell Impairment in Mice

FREE

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Page 110, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac090>

[Extract](#) ▲

へのリトラクト。Letteria Minutoli, Antonio Micali, Antonina Pisani, Domenico Puzzolo, Alessandra Bitto, Mariagrazia Rinaldi, Gabriele Pizzino, Natasha Irrera, Federica Galfo, Salvatore Arena, Giovanni Pallio, Anna Mecchio, Antonino Germanà, Daniele Bruschetta, Rosaria Laurà, Carlo Magno, Herbert Marini.に修正された。Francesco Squadrito, and Domenica Altavilla "Research Article Flavocoxid Protects Against Cadmium-Induced Disruption of the Blood-Testis Barrier and Improves Testicular Damage and Germ Cell Impairment in Mice" *Toxicological Sciences*, Volume 148, Issue 1, November 2015, Pages 311-329, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv185>

2022年5月、読者から論文の図1、2、5、7にあるウェスタンブロットのバンドについて懸念が示された。懸念の詳細はPubPeer: <https://pubpeer.com/publications/A145E6D3AEFFAA20065285BAFCDCAD> で公開された。

その後、図を調査したところ、画像の一部について重複していることが明らかになった。著者らは、検査のためにオリジナルのデータを提供することができず、提起された懸念に対して満足のいく説明をしていない。操作の程度と研究の結論への影響は広範囲に及ぶと思われる。よって、出版倫理委員会（COPE）が承認した画像操作のガイドラインに基づき、論文を撤回する。

[View article](#)

CORRECTION

Correction: Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B Subfamily Interspecies Differences in Carnivores ^{FREE}

Toxicological Sciences, Volume 190, Issue 1, November 2022, Page 111, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac093>

[Extract ▲](#)

を訂正したものです。肉食動物におけるウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）2Bサブファミリーの種間差異、*毒性科学*、第158巻、第1号、2017年7月、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx072>。

原著より、著者一覧に変更がありました。

[View article](#)

[Front Matter](#)[Table of Contents](#)

All issues

[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 © 2022 Society of Toxicology

[About Oxford Academic](#)[Authoring](#)[Publish journals with us](#)[Open access](#)[University press partners](#)[Purchasing](#)[What we publish](#)[Get help with access](#)[New features](#)[Institutional account management](#)[Accessibility](#)[Oxford University Press](#)[Contact us](#)[News](#)[Advertising](#)[Oxford Languages](#)[Media enquiries](#)[Epigeum](#)[Legal and policy](#)[University of Oxford](#)

Oxford University Press is a department of the University of Oxford. It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship, and education by publishing worldwide



DeepL translation / AEIC trial