

Browse issues

Year

2023

Issue

Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 193–414

[Browse by volume](#)



Volume 191, Issue 2

February 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 191, Issue 2, February 2023

CONTEMPORARY REVIEW

Manganese-induced neuronal apoptosis: new insights into the role of endoplasmic reticulum stress in regulating autophagy-related proteins FREE

[Chang Liu, Rong Ju](#)

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 193–200,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac130>

Text

Graphical

マンガン (Mn) は、様々な生理的・病的プロセスに関与する必須微量元素である。しかし、疫学的観察によると、Mnの過剰曝露は神経変性疾患と強く関連しており、神経細胞アポトーシスの潜在的なリスクファクターとして認識されている。

Mnによる神経細胞アポトーシスの発症には、活性酸素の発生、神経炎症反応、タンパク質の蓄積、小胞体ストレス（ERストレス）、オートファジーなど多くのメカニズムが関与しており、これらが総合的に神経細胞の損傷過程を加速させる。細胞内の恒常性を維持する高度な細胞内プロセスとして、小胞体を介したアンフォールドタンパク質応答とオートファジーは、病態生理学的条件下で細胞保護と細胞損傷を含む両者の役割を果たし、互いに作用し合う可能性がある。近年、小胞体ストレスがオートファジーの代償的活性化を制御し、細胞の生存を促進することが示唆されているが、Mnによる神経毒性における小胞体ストレスとオートファジーの固有の関係についてはまだ不明である。ここでは、Mnによる神経細胞アポトーシスや神経変性疾患の発症メカニズムに新たな視点を与える、ERストレス、オートファジー、アポトーシスの既存のメカニズムや関連性を論じることに焦点を当て、レビューを行う。

[View article](#)

BIOMARKERS

Bone morphogenetic protein 4 is involved in cadmium-associated bone damage

Yu Wan, Li-jun Mo, Lu Wu, Dong-li Li, Jia Song ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 201–211,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac121>

カドミウム（Cd）は骨毒性物質としてよく知られており、骨形成分化を阻害することで骨損傷を誘発することがあります。骨形成タンパク質（BMP）/SMADシグナル経路は骨形成分化を媒介することができるが、カドミウムとBMP/SMADシグナル経路の関連はまだ明らかにされていない。

そこで、BMPおよびSMADのどのような要素がカドミウムの影響を受けて骨形成分化に影響を及ぼすのか、また、BMPがカドミウムによる骨粗鬆症のバイオマーカーとなり得るのかを理解するために、ヒト骨髄間葉系幹細胞（hBMSC）を塩化カドミウム（CdCl₂）でインビトロ処理してBMPおよびSMADの発現を検出し、BMPがカドミウム関連骨ダメージの潜在バイオマーカーになるかどうかを探索すべく134名の対象者を登録した。その結果、カドミウム曝露は、BMP-2/4、SMAD4、p-SMAD1/5/9複合体の発現を阻害することにより、hBMSCsの脂肪原性分化を有意に促進し、骨原性分化を阻害することが示された。そして、媒介解析の結果、BMP-4は、カドミウムとカドミウム関連骨損傷のリスクとの間の全関連性の39.32%（95%信頼区間7.47、85.00）を媒介することが判明した。さらに、分化の過程で、BMP-4はCdCl₂のみのグループと比較して、ミネラル化を促進する可能性を持っていた。これらの結果から、BMP-4はカドミウム関連骨障害の診断用バイオマーカーおよび治療ターゲットとなり得ることが明らかになった。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Incorporation of rapid association/dissociation processes in tissues into the monkey and human physiologically based pharmacokinetic models for manganese

Jerry L Campbell, Harvey J Clewell, III, Cynthia Van Landingham, P Robinan Gentry, Athena M Keene ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 212–226,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac123>

マンガン（Mn）の生理学的薬物動態（PBPK）モデルにおいて、Mnの組織内外への輸送動態は、主にMnと組織結合部位の会合および解離の遅い速度によって駆動されていた。しかし、Mnは組織内で急速に可逆的な結合を示すことが知られています。

そこで、ラットと同様に霊長類のMnモデルを開発し、組織内Mn結合部位との急速な会合・解離過程、Mn結合部位が飽和した後の組織内遊離Mnの蓄積、組織内への急速な進入速度などを盛り込みました。この代替構造は、経口、吸入、腹腔内、皮下、静脈内注射など様々な経路でMnに曝露されたサルの組織におけるMn動態、およびヒトの全身動態と組織レベルの説明に成功しました。この取り組みの重要な貢献は、サルで確立した結合と細胞内取り込みの速度定数の拡張が、ヒトの動態データも記述できることを示したことです。サルとヒトで一貫したモデル構造を持つことで、ヒトモデルを校正するために死体データや全身トレーサー研究だけに頼る必要は少なくなった。Mnモデルの構造とパラメータの生物学的関連性が高まったことで、Mn PBPKモデルをリスク評価に適用する際の信頼性が高まった。また、このモデルは、Mnの組織内動態、腸管への取り込み、肝胆膵への排泄におけるトランスポーターの役割に関する新しい情報を明示的に取り込むのに適している。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Cannabidiol-induced transcriptomic changes and cellular senescence in human Sertoli cells [Get access](#)

Yuxi Li, Xilin Li, Patrick Cournoyer, Supratim Choudhuri, Xiaozhong Yu ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 227–238,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac131>

カンナビジオール（CBD）は、植物Cannabis sativa L.に含まれる主要なカンナビノイドの一つで、特定の小児期発症のてんかん性疾患に伴う発作の治療薬として承認されている薬剤の有効成分である。

CBDは、複数の動物モデルにおいて、男性の生殖毒性を誘発することが示されています。我々は以前、CBDがマウスのセルトリ細胞株TM4およびヒトの初代セルトリ細胞において細胞増殖を阻害することを報告しました。本研究では、mRNA-sequencing解析によるトランスクリプトームアプローチを用いて、ヒト初代セルトリ細胞におけるCBDによる細胞毒性の基盤となる分子メカニズムを明らかにしました。発現量の異なる遺伝子を解析した結果、DNA複製、細胞周期、DNA修復が最も有意に影響を受ける経路であることが示された。mRNA配列解析の結果、老化に関連する分泌型表現型（SASP）および細胞老化の重要な上流イベントであるp53シグナル伝達経路の活性化に強く関連する遺伝子群の発現が上昇することが確認された。10 μ MのCBDを長期間投与すると、細胞老化が誘発され、安定した増殖停止と老化の2つの特徴である老化関連 β -ガラクトシダーゼ（SA- β -gal）の活性化によって証明された。さらに、リアルタイムPCRとウェスタンブロッティングアッセイを用いて、CBD投与が細胞老化の重要なマーカーであるp16の発現を増加させることを確認した。以上のことから、CBDの投与は、相互に関連する様々なシグナル伝達経路を乱し、ヒト初代セルトリ細胞において細胞老化を誘導することが示された。

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

Maternal exposure to perfluorobutane sulfonate (PFBS) during pregnancy: evidence of adverse maternal and fetoplacental effects in New Zealand White (NZW) rabbits Get access

Christine E Crute, Chelsea D Landon, Angela Garner, Samantha M Hall, Jeffery I Everitt ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 239–252, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac126>

ペルフルオロブタンスルホン酸 (PFBS) は、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の代替物質であり、飲料水やヒト血清からの検出量が増加しています。PFBSへの曝露量が多いほど、米国における妊産婦と乳児の罹患率および死亡率の主な原因である子癇前症のリスクと関連します。本研究では、ニュージーランド白ウサギのモデルを用いて、PFBSの妊娠暴露後の母体および胎児の健康状態について調査しました。妊娠していない雌のウサギに、0 mg/l (コントロール)、10 mg/l (低)、100 mg/l (高) のPFBSを含む飲料水を与えた。母体の血圧、体重、肝臓および腎臓の重量組織学的検査、臨床化学パネル、甲状腺ホルモン濃度を評価した。剖検で評価された胎児のエンドポイントは、生存率、体重、クラウンラング長、肝臓と腎臓の病理組織であり、胎盤のエンドポイントは、体重、形態、病理組織、全転写体RNAシーケンスでした。PFBSの高用量投与群では、血圧マーカーに有意な変化が見られ、脈圧および腎抵抗指数の上昇、腎臓の病理組織学的変化が確認されました。また、これらの dams の胎児は、クラウンラング長の減少を示した。混合モデルによる胎盤重量の統計解析では、PFBS高用量と胎児の性別の間に有意な交互作用項が確認され、胎盤重量に性差があることが示唆されました。RNA配列決定により、PFBS高用量胎盤におけるアンジオテンシン (AGT) の調節異常が確認されました。これらの結果は、妊娠中のPFBS曝露が、腎障害や高血圧などの母体の有害な転帰、および成長パラメータの低下や胎盤機能の低下などの胎児の転帰につながることを示唆しています。これらの結果は、妊婦のPFBSへの曝露と妊娠転帰について懸念を抱かせるものです。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

Cryopreserved human precision-cut lung slices provide an immune competent pulmonary test system for “on-demand” use and long-term cultures

Vivek S Patel, Khalid Amin, Adam Wahab, Méry Marimoutou, Lindsey Ukishima ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 253–265,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac136>

ヒト精密切断肺スライス (hPCLS) は、肺の生体外モデルと考えられており、呼吸実質、小気道、免疫担当細胞など、肺組織のネイティブな構造と細胞を提供しています。しかし、ドナー肺の入手が困難であるため、このモデルへのアクセスは限られていました。今回紹介するように、スライスや凍結保存の方法を改良することで、1つの肺から数千個のhPCLSを作成し、凍結保存し、「オンデマンド」で 사용할ことができます。1人のドナー肺から採取した新鮮なhPCLSと凍結保存（約7週間と約34週間；F&C）したhPCLSを最大29日間培養し、培養開始後1、8、15、22、29日目にリポ多糖（LPS；5 μ g/ml）とTriton X-100（TX100；0.1%）による負荷（24h）に対してバイオマス、生存率、組織の完全性および炎症マーカーについて評価しました。F&C hPCLSは、29日間を通してバイオマス、生存率、組織の完全性を維持し、LPS誘発サイトカインが最大約30倍増加する免疫応答性を示した。組織学的には、29日目まで全群で正常な細胞形態学的特徴の70%以上が保たれていた。凍結保存（4～6週間）および培養（最長14日間）後も、3人のドナー肺のhPCLSで同様の組織生存率と免疫応答性の保持が確認された。様々なドナー（および疾患状態）から凍結保存したhPCLSをバンク化することは、ヒト由来の肺組織を研究する上で重要な要素である。生存率と機能応答性の保持（4週間以上）により、有害事象経路の主要なイベントを反映した長期的かつ複雑なエンドポイントの評価が可能となり、hPCLSは規制当局への申請に使用できる貴重なヒト関連モデルとして位置づけられています。

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

ENDOCRINE TOXICOLOGY

In vitro transcriptomic analyses reveal pathway perturbations, estrogenic activities, and potencies of data-poor BPA alternative chemicals

Geronimo Matteo, Karen Leingartner, Andrea Rowan-Carroll, Matthew Meier, Andrew Williams ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 266–275,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac127>

2010年にカナダで規制が開始されて以来、ビスフェノール A (BPA) は、構造的に関連する代替化学物質に順次置き換えられています。しかし、これらの化学物質の多くはデータが乏しく、毒性学的なリスク評価に限界があります。我々は、ハイスループットのトランスクリプトミクスを用いて、培養乳がん細胞におけるBPAと15種類のBPA代替化学物質の潜在的な危険性を評価し、その力価を比較しました。MCF-7細胞をBPAおよび15種類の代替化学物質(0.0005-100 μM)に48時間曝露し、TempO-Seq (BioSpyder Inc)を用いてグローバルなトランスクリプトーム変化とエストロゲン受容体 α (ER α)に関連する転写の変化を検討しました。ベンチマーク濃度 (BMC) 分析を行い、2つのグローバルなトランスクリプトーム出発点を特定した: (1) 最低経路中央値遺伝子BMCと(2) 25番目に低い順位付けされた遺伝子BMCである。ER α の活性化は、公表されているトランスクリプトームバイオマーカーを用いて評価し、ER α 特異的なトランスクリプトーム離脱点を導出した。BMCモデルに適合する遺伝子は、Ingenuity Pathway Analysisで上流レギュレーターと正準パスウェイ解析にかけられた。バイオマーカー解析により、BPAと8種類の代替化学物質がER α 活性を持つことが確認された。さらに、BPAと転写活性のある代替化学物質は、細胞分裂の増加やがん関連プロセスに関連する同様の遺伝子セットを濃縮していた。

これらのデータは、データの乏しい化学物質のリスク評価のためにトランスクリプトームプロファイリングを将来的にリード・アクロスするための裏付けとなり、いくつかのBPA代替化学物質はBPAと同様の濃度で危険性を引き起こす可能性を示唆しています。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces liver lipid metabolism disorder via the ROS/AMPK/CD36 signaling pathway [Get access](#)

Yewen Cong, Yujing Hong, Dandan Wang, Pei Cheng, Zhisheng Wang ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 276–284,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac133>

2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) は、世界で最も毒性の高い一般的な発がん物質として広く考えられています。TCDDに暴露されると、肝臓の脂質代謝障害と脂肪症が引き起こされます。しかし、TCDDによる肝脂質蓄積の分子メカニズムは完全には明らかにされていない。ここでは、C57BL/6Jマウスの肝臓において、5 μ g/kgのTCDDを3週間曝露すると、肝細胞の脂質沈着、CD36発現の増加、AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) $\rightarrow$ Lのリン酸化を促進することを発見した。さらに、CD36阻害剤であるオレイン酸スルホ-N-スクシンイミジルは、Huh7細胞におけるTCDD誘発脂質沈着を抑制し、TCDD誘発肝脂肪症におけるCD36の重要な役割が確認された。分子メカニズムについては、TCDD曝露によりHuh7細胞の活性酸素種 (ROS) レベルが上昇し、AMPKが活性化することを見出した。さらに、活性化されたAMPKは、CD36の発現を上昇させた。したがって、TCDDによって誘導されるCD36の発現増加は、ROS/AMPK/CD36のシグナル伝達経路によって制御されていることがわかります。この結果は、TCDDによる肝性脂肪症の分子メカニズムの解明に役立つものである。

[View article](#)

Cellular and molecular responses to ethyl-parathion in undifferentiated SH-SY5Y cells provide neurotoxicity pathway indicators for organophosphorus impacts

Saroj K Amar, Keri B Donohue, Kurt A Gust

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 285–295,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac125>

有機リン化合物 (OP) による神経毒性を迅速かつ正確に評価できる、忠実な非動物スクリーニング法が必要である。そこで、OPモデル化合物であるエチルパラチオンに対するヒト神経芽腫細胞株 (SH-SY5Y) のOP神経毒性経路に特徴的な分子および細胞応答の有効性を検討した。未分化のSH-SY5Y細胞を、0 (コントロール)、0.5、2.5、5、10、25 $\mu\text{g/ml}$ のエチルパラチオンで30分間暴露した。その結果、用量反応的に細胞生存率が低下し、10 $\mu\text{g/ml}$ 以上で有意な低下が認められた。これらの結果から、エチルパラチオンを0 (対照)、5、10 $\mu\text{g/ml}$ の用量で曝露し、活性酸素種 (ROS)、細胞膜の過酸化、ミトコンドリア膜電位 (MMP)、アポトーシスといったOP神経毒性経路の基盤となる生物指標を検討することになった。Ethyl-parathionは、いずれの暴露濃度においても、コントロールと比較して非常に有意な活性酸素の増加 ($p < .01$) を引き起こし、N-acetyl cysteine (NAC) を活性酸素クエンチャーとして使用すると、活性酸素の増加が緩和されることを確認しました。活性酸素暴露の増加に特徴的な反応である細胞膜-脂質過酸化は、エチルパラチオンの最高暴露濃度 (10 $\mu\text{g/ml}$) で有意に増加した ($p < .05$)。膜-脂質過酸化の結果として、エチルパラチオンによるMMPの減少が観察され、10 $\mu\text{g/ml}$ でMMPを58.2%減少させるという有意な効果がみられました。

これらの細胞障害指標の集大成として、ホスファチジルセリンの移動によってアポトーシスの進行を調べたところ、エチルパラチオンは5 μ g/mlと10 μ g/mlの両方で用量反応的に、非常に有意 ($p < .01$) に増加しました。全体として、未分化なSH-SY5Y細胞で観察されたメカニズム的反応は、in vivoの哺乳類の結果と一致し、この非動物モデルがOP神経毒性スクリーニングを正確に行うことができる可能性を示しています。

[View article](#)

FEATURED

Lipid dysregulation associated with progression of silica-induced pulmonary fibrosis FREE

Ruimin Ma, Yali Fan, Xiaoxi Huang, Jingwei Wang, Shuang Li ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 296–307,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac124>

珪肺症は、職場で粉塵を含むシリカ粒子に長期間さらされることによって起こる不可逆的で進行性の線維性肺疾患です。予防措置がとられているにもかかわらず、珪肺症の発症率は世界的に、特に発展途上国で上昇し続けています。珪肺症の疾病の進行と代謝のリプログラミングの可能性について、より深く理解することが求められています。そこで、珪肺症を模倣した低用量または高用量シリカ誘発マウス肺線維症を構築し、慢性または加速珪肺症の発症を検討した。シリカ誘発マウスの肺線維症は、組織学、肺機能、コンピュータ断層撮影スキャンによって分析された。肺組織のノンターゲットメタボロミクスを超高速液体クロマトグラフィー質量分析で実施し、時間的な代謝の軌跡を示した。低用量シリカによる珪肺症では、最大42日間炎症が続き、細胞性の珪肺結節が発生することが特徴でした。一方、高線量シリカによる珪肺症では、炎症は14日までで、その後は急速に進行し、大量のコラーゲンが沈着し、進行性の巨大線維化を呈した。

低用量シリカ誘発性線維症、高用量シリカ誘発性線維症とともに、脂質代謝に異常が見られた。RNA-Seqデータと組み合わせたこのマルチオミクス研究は、スフィンゴ脂質代謝に関与する酵素の変化を示した。時間依存的な代謝のリプログラミングにより、グリセロリン脂質代謝の異常が炎症の過程と密接に関連していることが明らかになったが、スフィンゴ脂質代謝は肺線維化において極めて重要であることが判明した。これらの知見は、脂質異常、特にスフィンゴ脂質代謝が珪肺症のプロセスに関与していることを示唆している。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

Myricetin treatment has ameliorative effects in DNFB-induced atopic dermatitis mice under high-fat conditions [Get access](#)

Jie-Fang Gao, Liu Tang, Fei Luo, Lu Chen, Yi-Yuan Zhang ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 308–320,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac138>

アトピー性皮膚炎（AD）は、慢性の炎症性皮膚疾患である。肥満がADの有病率や重症度の上昇と関連している理由は、まだ十分に解明されていません。野菜や果物に含まれるフラボノイドの一種であるミリセチンは、抗炎症作用を有することが知られているが、ADにおけるその役割は不明である。そこで、肥満が増悪したAD病変に及ぼす影響を調べ、肥満ADに対するミリセチンの効果を評価した。マウスに普通食（ND）または高脂肪食を与え、2,4-ジニトロフルオロベンゼンを用いてAD様病変を誘発した。その結果、肥満がAD病変を悪化させ、ミリセチン局所投与が強迫性ADマウスの皮膚炎スコア、引っ掻き行動、表皮厚、肥満細胞浸潤などの症状や皮膚病変を改善させることがわかった。

また、ミリセチンは免疫グロブリンEとヒスタミンのレベルを低下させ、CD4+T細胞の浸潤を抑制し、Th1、Th2、Th17、Th22サイトカインと炎症性因子（CCL17、CCL22、IL-1 β 、TGF- β ）の発現を調節した。さらに、ミリセチンは、経表皮水分損失の減少、ラメラ体の分泌の増加、フィラグリンのmRNAおよびタンパク質発現の上昇により、低下したバリア機能を回復させた。ウェスタンブロットの結果、肥満ADマウスでは、NDを与えたADマウスと比較して、リン酸化I κ BとNF- κ B p65の有意な増加が観察されたが、ミリセチンはI κ BとNF- κ Bのリン酸化を抑制し、iNOSとCOX2のmRNA発現を阻害することができた。以上のことから、ミリセチンの投与は、炎症反応を抑制し、皮膚バリア機能を回復させることにより、肥満によるADに対して潜在的な保護作用を示すことが示唆された。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Increased sensitivity to chemically induced colitis in mice harboring a DNA-binding deficient aryl hydrocarbon receptor

Karoline Alvik, Peng Shao, David Hutin, Carolyn Baglole, Denis M Grant ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 321–331, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac132>

アリール炭化水素受容体（AHR）は、環境汚染物質の毒性反応を媒介することで知られる転写因子であるが、代謝シグナルを統合して、抗炎症反応や腸の恒常性を促進し、バリアー性を維持する。AHRは、アリール炭化水素応答要素（AHRE）に直接DNA結合することで標的遺伝子を制御するが、DNA結合に依存しない方法で他の転写因子と結合することでも制御する。

しかし、腸におけるAHRの抗炎症作用にAHREへの結合能力が必要なのかどうかは分かっていない。そこで、AHREに結合できないAHRタンパク質を発現する遺伝子改変マウスであるAhrdbd/dbdマウスのデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎に対する感受性を測定した。Ahrdbd/dbdマウスは、Ahr+/+マウスよりも重度の腸炎症状を示した。5日間のDSS投与と7日間の洗浄期間を経て、Ahrdbd/dbdマウスは1匹も生存していない。6日目までに、Ahrdbd/dbdマウスは、重度の体重減少、結腸の短縮、高い疾患指数スコア、脾臓の肥大、およびインターロイキン1b (Il-1b)、Il-6、Il-17、Cx-cモチーフケモカインリガンド1 (Cxcl1)、Cxcl2、Ptgs2、リポカリン-2のいくつかの炎症遺伝子発現量の上昇を見せた。この結果は、AHRのDNA結合ドメインとAHREへの結合能力が、炎症を抑え、健康な腸内環境を維持し、DSS誘発大腸炎から保護するために必要であることを示しています。

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

Lnc-HZ03 promotes TRBP-mediated splicing of pre-miR-hz03 to generate miR-hz03 in human trophoblast cells [Get access](#)

Jingsong Zhao, Liqin Cheng, Qicai Liu, Tingting Liang, Jiayu Xie ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 332–342,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac122>

ベンゾ (a) ピレン-7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシド (BPDE) は、ヒト絨毛芽細胞の機能不全を引き起こし、さらに流産を誘発させる。我々はこれまでの研究で、BPDEに曝露したヒト絨毛細胞および再発流産組織においてlnc-HZ03およびmiR-hz03がアップレギュレートされていること、lnc-HZ03によりアップレギュレートされたmiR-hz03がヒト絨毛細胞のアポトーシスをさらに促進し流産を誘導することを明らかにしてきました。

しかし、lnc-HZ03がどのようにmiR-hz03をアップレギュレートするかは全く不明である。本研究では、lnc-HZ03が転写因子TFIID（TATA結合タンパク質）の発現量を上昇させ、TFIIDを介したtransactivation response element RNA-binding protein（TRBP）の転写を促進することを発見した。その後、上昇したTRBPは、ヒト絨毛細胞において、その前駆体であるpre-miR-hz03をスプライシングすることでmiR-hz03の成熟を促進することがわかった。BPDEに曝露した絨毛細胞や再発流産組織では、lnc-HZ03が上昇し、TFIIDを介したTRBPの転写が促進され、TRBPを介したmiR-HZ03の成熟が促された。その後、上昇したmiR-hz03は、さらにヒト絨毛細胞のアポトーシスを促進し、流産を誘発する。本研究は、BPDEに曝露したヒト絨毛芽細胞におけるlncRNAによるmiRNA発現レベルの制御について、新たな知見を提供するものである。

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

Structure–activity relationship read-across and transcriptomics for branched carboxylic acids

Get access

Shengde Wu, Corie Ellison, Jorge Naciff, Michael Karb, Cindy Obringer ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 343–356,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac139>

本研究の目的は、化学物質の類似性評価、転写プロファイリング、in vitro毒物動態データ、生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いて、発達毒性物質として知られるバルプロ酸（VPA）を比較対象とした一連の分岐カルボン酸のリードアクロスを支援することである。化学物質は、2-プロピルペンタン酸（VPA）、2-エチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸（EHA）、2-メチルノナン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-プロピルノナン酸（PNA）、ジペンチル酢酸または2-ペンチルヘプタン酸、直鎖アルキル酸であるオクタン酸および2-エチルヘキサノールです。

4種類の細胞（A549、HepG2、MCF7、iCell心筋細胞）を3濃度の化合物に曝露した6時間後に、L1000プラットフォームを用いてトランスクリプトミクスを評価しました。転写プロファイリングのデータから、カルボン酸の α 位に2-または3-炭素のアルキル置換基を持つ化合物（EHAおよびPNA）は、VPAで惹起されるものと同様の転写プロファイルを惹起することが示された。この転写プロファイルは、試験した他の化学物質では異なっており、VPAからのリードアクロスをはるかに短い酸や長い酸に限定することを支持するものとなっている。VPAの推定標的であるヒストン脱アセチル化酵素の分子ドッキングモデルは、トランスクリプトミクスによって解明された活性崖のメカニズム的説明となる可能性がある。In vitroのトキシコキネティックデータをPBPKモデルで活用し、内部被ばく量を推定した。PBPKモデリングデータは、分岐鎖が増加するにつれて、予測される血漿中Cmaxが減少することを示している。この研究は、トランスクリプトミクスと他の作用機序に基づく方法が、いかにリード・アクロスを改善できるかを示している。

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

NEUROTOXICOLOGY

Maternal organophosphate flame retardant exposure alters the developing mesencephalic dopamine system in fetal rat Get access

[Andrew J Newell](#), [Victoria A Kapps](#), [Yuheng Cai](#), [Mani Ratnam Rai](#), [Genevieve St. Armour](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 357–373,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac137>

有機リン系難燃剤（OPFR）は、従来の臭素系難燃剤の代替品として主流となっているが、その潜在的な発達神経毒性（DNT）に対する懸念がある。OPFRは、防炎加工された基材から環境中に容易に解離し、大気、水、土壌、ヒトの尿や母乳を含む生物相など、多様なマトリックスからそれら（またはその代謝物）が検出されています。

このようなユビキタスな汚染を考慮すると、OPFRが発達中の神経系に及ぼす潜在的な影響を理解することがますます重要になります。私たちは、OPFRsを母体に曝露すると、雄の胎児ラットにおいて、神経内分泌の障害、セロトニン（5-HT）の発生代謝の変化、軸索の伸長が起こり、成体の不安様行動が増強されることを以前に示しました。セロトニン系とドーパミン系の発達は並行して行われ、相互に影響し合う。そこで、我々はまず、これまでの5-HTの研究を強化するため、胎生14日目の上行性5-HT系について、胎児の頭部のホルマウントクリアと3次元（3D）脳イメージングを用いて検討した。また、チロシン水酸化酵素（TH）の免疫組織染色を行った後、2次元および3次元解析により、同じ動物の中皮質ドーパミン系の発達に対する母親のOPFR曝露の影響も調べた。母体OPFR曝露により、雌雄ともに腹側被蓋野と黒質に形態的变化が生じ、雄ではこの構造全体の体積が減少したが、5-HT核には変化がなかった。さらに、OPFR曝露動物では、胚14日目に腹側終脳TH求心性神経の背腹方向の広がりが大きくなる一方、5-HT線維は温存されたため、ドーパミン作動性の軸形成が阻害された。これらの結果は、OPFRへの母体曝露が胚性ドーパミン作動性システムの発達軌道を変化させることを示し、OPFR DNTに関する増加する証拠に追加された。

[View article](#)

Reproductive and developmental toxicity following exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers, triphenyl phosphate and isopropylated phenyl phosphate, in Sprague Dawley rats [Get access](#)

[Shannah K Witchey](#), [Vicki Sutherland](#), [Brad Collins](#), [Georgia Roberts](#), [Keith R Shockley](#) ...

難燃剤や可塑剤として使用されている2種類の有機リン酸エステル、リン酸トリフェニル (TPHP) とリン酸イソプロピル化フェニル (IPP) が、世界中の環境試料から検出されています。人体への暴露は主に経口摂取によるもので、小児ではより高い濃度が報告されています。現在のところ、胎児の発育中にTPHPまたはIPPに暴露されることによる潜在的なリスクを評価するデータはない。今回のラットを用いた短期周産期研究では、TPHPとIPPについて、胎児/子孫への移行や子犬の血液脳関門を通過する情報を含む予備的な毒性データが得られた。別の実験では、TPHPまたはIPPを0、1000、3000、10 000、15 000、または30 000ppmの濃度の投与飼料を介して、妊娠6日目 (GD) から出生後28日目 (PND) までの時間交配したHsd : Sprague Dawley SDラットに投与し、子孫には母親と同じ濃度の投与飼料を与えた (PND 28からPND 56)。TPHPおよびIPPに関連する毒性により、GD12に30 000 ppmのグループ、分娩後に15 000 ppmのIPPグループの両方が除去されました。残りのダムでは、体重および臓器重量が曝露によって影響を受けた。生殖能力は、10 000 ppm 以上の TPHP およびすべての IPP 曝露群で障害された。子孫では、10,000 ppm 以上の子では TPHP と IPP の両方に関連する毒性が認められ、1000 ppm の TPHP または IPP から体重の減少、思春期エンドポイントの遅延、コリンエステラーゼ酵素活性の低下がみられた。予備的な内部被ばく線量評価では、TPHPまたはIPPへの曝露後に妊娠・授乳期移行が起こることが示されました。これらの知見は、子孫の発達が1000ppmのTPHPまたはIPPの曝露に敏感であることを示すものである。

[View article](#)

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

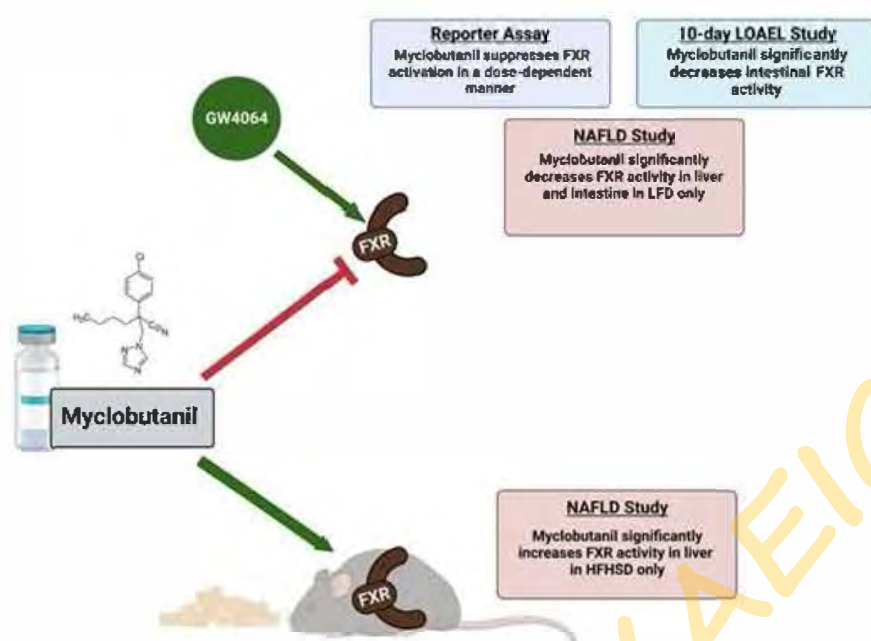
Myclobutanil-mediated alteration of liver-gut FXR signaling in mice [Get access](#)

Rulaiha Taylor, Laura Armstrong, Anisha Bhattacharya, Zakiyah Henry, Anita Brinker ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 387–399,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac129>

トリアゾール系殺菌剤であるMyclobutanilへの曝露が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の発症・進展に及ぼす影響は不明であるが、核内受容体（NR）の活性化はアゾールによる肝障害のメカニズムとして知られている。ファルネソイドX受容体（FXR）はNRの一種で、肝臓や腸で高発現しています。FXRの活性化は、線維芽細胞増殖因子15（FGF15；ヒトオルソログFGF19）の誘導を介して、胆汁酸（BA）、脂質、グルコースの恒常性、および炎症を厳密に制御している。FXRの活性化はNAFLDの発症時に低下しており、現在、治療戦略としてアゴニストが検討されている。本研究では、FXR活性化およびNAFLD発症に対するMyclobutanil曝露の影響を明らかにすることを目的とした。レポーターアッセイにより、強力なFXRアゴニスト（GW4064）によるFXR活性化後にMyclobutanilを投与すると、FXR活性が用量依存的に低下することが示されました。さらに、雄マウスを用いた10日間の試験では、ミクロブタニルを併用することで、GW4064による回腸のFgf15発現が80%減少することが確認されました。また、食事誘発性NAFLD試験において、ミクロブタニルを投与した低脂肪食（LFD）マウスは肝臓と回腸でFXR活性が低下し、高脂肪高糖食（HFHSD）マウスは肝FXR活性の上昇と構成的アンドロスタン受容体とプレーガンX受容体が制御する標的遺伝子の誘導を示した。本研究では、ミクロブタニルがLFDまたはHFHSDを摂取したマウスにおいて、FXR活性を阻害し、FXR活性を異なる形で調節することを明らかにしました。本研究は、ミクロブタニルがNAFLDのような疾患状態におけるBA調節障害にどのように寄与するかを理解することの重要性を示唆するものである。

Experimental Studies of the Effects of Myclobutanil on the Farnesoid X Receptor (FXR) Pathway



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

Selective inhibition of integrin $\alpha v \beta 6$ leads to rapid induction of urinary bladder tumors in cynomolgus macaques

Magali Guffroy, Bruce Trela, Takahito Kambara, Lukasz Stawski, Huidong Chen ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Pages 400–413,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac128>

新規かつ選択的な低分子インテグリン $\alpha v \beta 6$ 阻害剤である MORF-627 を若いカニクイザルに 28 日間投与したところ、被験物質の遺伝毒性は認められなかったが、2 匹の膀胱において上皮増殖性変化が急速に誘発された。顕微鏡所見では、上皮細胞の不規則な巣や海綿体による尿路上皮下への浸潤、様々な細胞異型、高い細胞分裂率などが認められたが、筋層への浸潤は認められなかった。形態学的特徴と腫瘍の成長パターンは、早期の浸潤性尿路上皮癌の診断と一致した。

Ki67免疫組織化学は、腫瘍を含む数匹のサルの膀胱で上皮の増殖がびまん性に増加していることを示し、 $\alpha v \beta 6$ はサルおよびヒトの膀胱を含むいくつかの上皮組織で発現していた。自然発生的な尿路上皮がんは、若い健康なサルでは極めてまれであり、この所見が試験薬と直接関連することが示唆された。インテグリン $\alpha v \beta 6$ の阻害は、上皮の増殖障害に関与するトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β) シグナルを局所的かつ選択的に遮断することを目的としています。その後、ヒト膀胱上皮細胞でインテグリン $\alpha v \beta 6$ 阻害剤のパネルを用いたin vitro試験で、サルで観察された尿路上皮増殖の増加を再現し、TGF- β の外因性適用によって回復した。さらに、in vivoの肝・肺線維化モデルを解析したところ、インテグリン $\alpha v \beta 6$ またはTGF- β 受容体I阻害剤を投与したマウスでは、上皮の過形成と細胞周期の調節異常が確認されました。累積された証拠から、インテグリン $\alpha v \beta 6$ 阻害と膀胱局所環境におけるTGF- β シグナルの減少との間に直接的な関連があり、上皮の増殖と発癌に影響を及ぼすことが示唆されました。

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

CORRECTION

Correction to: Role of TGF β Signaling in Maternal Ethanol-Induced Fetal Articular Cartilage Dysplasia and Adult Onset of Osteoarthritis in Male Rats FREE

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 2, February 2023, Page 414,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac134>

This is a correction to: Qubo Ni, Kaihang Lu, Jing Li, Yang Tan, Jun Qin, Jacques Magdalou, Liaobin Chen, Hui Wang, Role of TGF β Signaling in Maternal Ethanol-Induced Fetal Articular Cartilage Dysplasia and Adult Onset of Osteoarthritis in Male Rats, *Toxicological Sciences*, Volume

164, Issue 1, July 2018, Pages 179–190,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy080>

本原稿の初出版版において、図3に誤りがあります。図3の3行目4列目の画像は、図5の4行目2列目の画像と誤って重複している。図3の訂正版をここに掲載します。

これらの詳細は、公開された記録のバージョンを維持するために、この訂正通知でのみ訂正されました。

[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 © 2023 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](#)[Contact us](#)[Advertising](#)[Media enquiries](#)[Legal and policy](#)[Oxford University Press](#)[News](#)[Oxford Languages](#)[Epigeum](#)[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



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

[Copyright © 2023 Oxford University Press](#)[Cookie policy](#)[Privacy policy](#)[Legal notice](#)