

Browse issues

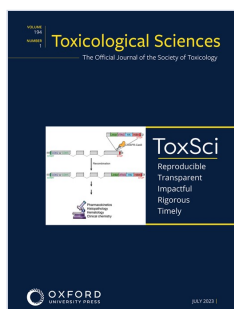
Year

2023

Issue

Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 1–119

[Browse by volume](#)



Volume 194, Issue 1

July 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 194, Issue 1, July 2023

SYSTEMATIC REVIEW

Cadmium-induced stress: a close look at the relationship between autophagy and apoptosis

[Get access](#)

Alex Tuffour and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 1–12,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad045>

ストレスは、オートファジー誘導の主要因のひとつであり、細胞内で死滅促進あるいは生存促進のメカニズムとして働く、厳密に制御されたプロセスであることが認められている。有毒な重金属であるカドミウム（Cd）は、低濃度にさらされた細胞においてアポトーシスとオートファジーを誘導する。

これは、カドミウムが活性酸素種を過剰に産生することによって、細胞や組織に酸化ストレスを誘導する能力を持っているためである。オートファジーのプロセスを媒介するタンパク質がいくつか見つかっているが、それらの特異的な役割や標的の側面は未解明のままである。LC3-IIとp62は伝統的にオートファジーを定義するバイオマーカーとして用いられてきたが、最近の知見により、LC3-IIはオートファジーに依存しない方法で細胞内に蓄積することができるため、LC3-IIにはいくつかの限界があることが明らかになった。LC3-IIとp62に加えて、最近の研究では、オートファジータンパク質ファミリーの新たなメンバーである液胞膜タンパク質1 (VMP1) がオートファジーの推進に必須であり、オートファジーの開始と進行を検出するための重要なバイオマーカーとなり得ることが示唆されている。そこで本総説では、オートファジーのバイオマーカーにおける現在の動向、LC3-II、p62、VMP1、Beclin-1の発現に対するカドミウムの影響、オートファジーとアポトーシスにおけるそれらの関連性と相互調節的役割、薬理学的重要性、およびそのメカニズムに焦点を当てる。

[View article](#)

FORUM

The need for good practice in the application of mechanistic constructs in hazard and risk assessment Get access

M E (Bette) Meek and Daniele Wikoff

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 13–22,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad039>

最近開催された一連のワークショップや提案されているワークショップでは、主要な特性とメカニズムパスウェイ記述（有害結果パスウェイと作用機序）の間の接点について議論し、共通点と補完的な適用の可能性を明らかにしている。differentコミュニティから情報を得たこれらの構成要素は、ハザード評価におけるメカニズムデータの適用を支援するために、fidenceを増加させる集合的な可能性を持っている。

本フォーラムの記事は、概念を要約し、進化する理解を紹介し、ハザードアセスメントにおけるメカニズムデータの利用におけるより良い共通理解とグッドプラクティスの発展に貢献するために、今後の協力を呼びかけるものである。

[View article](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Maternal pre-conceptional glyphosate exposure impacts the offspring hepatic and ovarian proteome



Gulnara Novbatova and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 23–37,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad047>

グリホサート (GLY) は、農村や都市の雑草駆除に使用される除草剤である。女性の尿中GLYは妊娠期間の短縮と関連しているが、母親のGLY曝露による子孫への影響は不明である。本研究では、母体が妊娠前に慢性的にGLYに暴露されると、F1子孫に表現型および分子レベルでの変化が起こるという仮説を検証した。雌性C57BL/6マウス (7週齢、 $n=40$) に生理食塩水媒体対照

(CT、 $n=20$) またはGLY (2mg/kg、 $n=20$) を10週間毎日経口投与した。投与終了時、雌は未曝露の雄と一緒に飼育され、妊娠14日目に安楽死させられたコホート1 (各処置につき $n=10$) と妊娠を完了したコホート2 (各処置につき $n=10$) に分けられた。F1雌の卵巣と肝臓のサンプルはLC-MS/MSとバイオインフォマティック解析を行った。母親の被曝は、仔魚の性比

($P>.05$)、胚や新生児の肉眼的表現型には影響しなかった。コホート2の子供では、子供の無性器距離、思春期開始、卵巣卵胞組成に対する治療効果は認められなかった ($P>.05$)。GLYに暴露された雄の子の体重はCTの子の体重よりも増加した

($P<.05$)。GLYに暴露されたダムのF1雌は、54の卵巣および110の肝タンパク質の存在量が変更された ($P<.05$)。

卵巣で変更された経路（偽発見率[FDR] ≤ 0.07）には、熱発生とホスファチジルイノシトール-3キナーゼ-AKTシグナル伝達が含まれ、肝臓で変更された経路（FDR ≤ 0.08）には、代謝、グルタチオン代謝、酸化的リン酸化、非アルコール性脂肪性肝疾患、熱代謝が含まれた。

[View article](#)

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in mixtures show additive effects on transcriptomic points of departure in human liver spheroids

Gregory C Addicks and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 38–52,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad044>

ペルフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質（PFAS）は、さまざまな消費者製品や工業製品に使用されている広範な化学物質であり、人体に直接暴露される。多くのPFASは化学的に非反応性であり、環境中に難分解性であるため、水、土壌、食事からの摂取によりさらに暴露される。いくつかのPFASは健康への悪影響が報告されているが、複数のPFAS（PFAS混合物）への同時暴露に関するデータは、リスク評価のために十分な情報に基づいた決定を行うには不十分である。本研究では、PFASに暴露されたヒト初代肝細胞スフェロイドのハイスループット転写産物解析のためにTemplated Oligo-Sequencing（TempO-Seq）を用いた我々のグループにおける以前の研究のデータを活用する。肝細胞スフェロイドの単一PFASおよび混合物曝露からの遺伝子発現データは、ベンチマーク濃度（BMC）解析の対象となった。BMCが25番目に低い遺伝子を出発点として、単一PFASと様々な複雑さと組成のPFAS混合物の効力を比較した。具体的には、8種類のPFAS混合物の経験的効力を、混合物の効力を予測するために混合物成分の効力を割合で合計する濃度加算（すなわち用量加算）の原理を用いて計算した予測混合物の効力と比較した。

この研究では、ほとんどの混合物について、経験的混合物の効力は、濃度添加によって計算された効力と同等であった。この結果から、経験的混合物の力価は濃度加算によって計算された力価と同等であることが裏付けられた。この研究は、遺伝子発現に対するPFAS混合物の影響が、濃度添加によって予測された反応にほぼ従うことを支持し、混合物中のこれらの個々のPFASの影響は、強い相乗作用や拮抗作用はないことを示唆している。

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

FEATURED

Use of the dTAG system *in vivo* to degrade CDK2 and CDK5 in adult mice and explore potential safety liabilities

Paul Yenerall and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 53–69,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad049>

標的タンパク質を分解するための分解タグ（dTAG）システムは、遅い速度論、可逆性の欠如、低い特異性、投与量の滴定ができないといった、いくつかの遺伝学的方法の欠点なしに、生物学的システムからタンパク質を除去することができる。これらの欠点は、特に *in vivo* において、遺伝的介入と薬理的介入から生じる毒性を比較することを困難にする。dTAGシステムは *in vivo* ではあまり研究されてこなかったもので、我々はこのシステムを用いて、成体マウスにおけるCDK2またはCDK5の分解から生じる生理学的後遺症を研究することを試みた。CDK2およびCDK5にdTAG配列をホモ接合性でノックインしたマウスは、野生型マウスに比べてCDK2またはCDK5のタンパク質レベルが低下しているにもかかわらず、メンデル比の比率で生まれた。これらのマウス由来の骨髄細胞および十二指腸オルガノイドにおいて、dTAG分解酵素dTAG-13で処理すると、

タンパク質は迅速かつ強固に分解されたが、生存率やトランスクリプトームには顕著な変化は見られなかった。毒性試験のためにdTAG-13をin vivoで繰り返し投与することは困難であることが判明した。製剤に関連する毒性を最小限に抑えながら分解を最大化するために、複数の製剤を検討した。dTAG-13が血液脳関門を通過しない可能性が高い脳を除くすべての臓器でCDK2またはCDK5が分解され、CDK2dTAGマウスの精巣にのみ顕微鏡的な変化が生じた。これらの所見は、成体マウスのコンディショナルCDK2ノックアウトでも確認された。この結果は、dTAGシステムがin vivoで強固なタンパク質分解を提供できること、そして成体マウスにおけるCDK2またはCDK5の欠損が、これまで知られていなかった表現型を引き起こさないことを示唆している。

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

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Fetal and neonatal dioxin exposure causes sex-specific metabolic alterations in mice

Myriam P Hoyeck and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 70–83,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad042>

疫学的研究では、難分解性有機汚染物質（POPs）への早期暴露と成人期の代謝恒常性障害との関連が報告されている。われわれは、低用量の2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン（TCDDまたは「ダイオキシン」）への早期の曝露が、周産期におけるβ細胞面積の確立に及ぼす影響と、その後の人生におけるβ細胞の健康とグルコースホメオスタシスに及ぼす影響について調べた。雌成体マウスにコーン油（CO；媒体対照）またはTCDD（20 ng/kg/day）を交配、妊娠、授乳期を通じて2回/週注射した。こうして、子マウスは子宮内および授乳期に母体のTCDDに間接的に曝露され、汚染物質曝露は離乳時に終了した。その後、COおよびTCDDに曝露された子孫の一部を、代謝ストレッサーとして45%高脂肪食（HFD）に移し、さらに10週間飼育した。

TCDDは、出生時および離乳時の子どもの臍臓におけるチトクロームP450 1a1 (Cyp1a1) 遺伝子の発現を有意に上昇させ、母体のTCDDが発達中の臍臓に直接到達することを示した。TCDDに暴露された仔は出生時に一過性の低血糖を示し、雌は β 細胞面積が減少して生まれたが、これは成人期まで持続した。早期のTCDD曝露は、 Chowで飼育された子供のグルコースホメオスタシスに長期的な影響を及ぼさなかったが、HFDに移行すると、TCDD曝露を受けた雌の子供は、CO曝露を受けた雌の子供と比較して、HFD誘発高血糖の発現が遅れ、HFD誘発高インスリン血症がより顕著になり、PCNA+ β 細胞の割合が増加した。本研究は、TCDDへのマウスの早期曝露が、 Chowで飼育された子孫の代謝健康には緩やかな影響しか及ぼさないが、メスではHFD給餌に対する代謝適応性を変更することを示している。

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

EXPOSURE SCIENCES

Genetic background in the rat affects endocrine and metabolic outcomes of bisphenol F exposure

Get access

Valerie A Wagner and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 84–100,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad046>

ビスフェノールF (BPF) のような環境ビスフェノール化合物は、脂肪および古典的内分泌系に影響を及ぼす内分泌攪乱化学物質 (EDC) である。EDC曝露の結果に影響を及ぼす遺伝的要因は十分に理解されておらず、ヒト集団で報告されているさまざまな結果の一因となっている可能性のある未知の変数である。

我々は以前、遺伝的に異質な近交系集団である雄性N/NIHヘテロニアスストック (HS) ラットにおいて、BPF暴露が体の成長と脂肪率を増加させることを証明した。我々は、HSラットの創始系統が系統および性別に依存したEDC効果を示すと仮定した。ACI、BN、BUF、F344、M520、およびWKYラットの雌雄の離乳仔ペアに、媒体 (0.1% EtOH) または0.1% EtOH中の1.125 mg BPF/lのいずれかを飲料水中で10週間ランダムに投与した。体重と水分摂取量を毎週測定し、代謝パラメータを評価し、血液と組織を採取した。BPFは、ACI雄では甲状腺重量を増加させ、BUF雌では胸腺および腎臓重量を増加させ、WKY雄では副腎重量を増加させ、BN雄ではおそらく下垂体重量を増加させた。また、BUF雌ではBPF暴露により活動性と代謝率の乱れが生じた。これらの性および系統に特異的な曝露結果は、HSラットの祖先が多様なビスフェノール曝露リスク対立遺伝子を有していることを示しており、BPF曝露がHSラットの祖先に存在する固有の臓器系機能障害を増強する可能性を示唆している。我々は、HSラットが健康における遺伝子EDC相互作用を解明するための貴重なモデルになることを提案する。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

Quantifying the impact of PFOA exposure on B-cell development and antibody production

Krystal D Taylor and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 101–108,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad043>

パーフルオロアルキル物質およびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) は合成化学物質であり、その大部分は環境的・生物学的に難分解性であり、がん、代謝への影響、内分泌かく乱作用、免疫機能障害などの毒性を示すものもある。

依存性抗体応答 (TDAR) の抑制は、PFASに関する多くの研究で観察されているが、そのメカニズムはまだ解明されていない。我々の研究から、B細胞とそのエネルギー消費方法がPFAS暴露によって影響を受けることが示唆された。我々は、よく研究されている免疫毒性のPFASであるペルフルオロオクタン酸 (PFOA) が、B細胞サブクラスとその代謝マーカーを変更するという仮説を立てた。雌雄成体C57BL/6マウスに、TDARを抑制するのに十分な期間と用量である15日間、PFOA (0または7.5 mg/kg) を経口投与した。投与および免疫化後、脾臓を調製してB細胞サブセットを定量した。フローサイトメトリー分析により、女性のPFOA曝露群では形質芽細胞、濾胞性B細胞、ナイーブB細胞、およびB細胞サブクラス全体の数が減少していることが明らかになった。男性PFOA曝露群では、濾胞性B細胞が有意に増加し、他のサブセットはB細胞全体数を含めて減少した。ナイーブB細胞を単離し、生体外で活性化した24時間後に代謝測定を行ったところ、PFOA曝露群では刺激に反応して代謝マーカーが対照群の5倍に増加した。これらの所見から、B細胞の発生と生存はPFOA暴露によって阻害される可能性があるが、残存B細胞の活性化は阻害されないことが示唆された。これらの所見から、PFOAによる一次IgM抗体反応の抑制は、B細胞の特定のサブセットに変化をもたらすと考えられる。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

FEATURED

Role of PPAR γ in dyslipidemia and altered pulmonary functioning in mice following ozone exposure FREE

Ley Cody Smith and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 1, July 2023, Pages 109–119,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad048>

オゾンへの曝露は肺機能の低下を引き起こすが、この反応は肺脂質の変更と関連している。

肺脂質の恒常性は、肺胞マクロファージ (AM) による脂質の取り込みと異化を制御する核内受容体であるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ) の活性に依存している。ここでは、オゾンによる脂質異常症とマウスの肺機能異常における PPAR γ の役割を評価した。マウスをオゾン (0.8ppm、3時間) に曝露すると、曝露後72時間で、肺のヒステリシスが有意に低下した。これは、肺裏液中の総リン脂質、特にコレステリルエステル、セラミド、ホスファチジルコリン、ホスホリルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、ジ-およびトリアシルグリセロールのレベルの上昇と相関していた。これは相対的なサーファクタントタンパク質B (SP-B) 含量の減少を伴い、サーファクタント機能障害と一致した。PPAR γ アゴニストであるロシグリタゾン (5mg/kg/day、i.p.) の投与は、オゾン曝露マウスの肺脂質総量を減少させ、SP-Bの相対量を増加させ、肺機能を正常化した。これは、脂質の取り込みに重要なスカベンジャー受容体であり、PPAR γ の転写標的であるCD36の肺マクロファージ発現の増加と関連していた。これらの知見は、オゾン暴露後のサーファクタント活性と肺機能の調節因子としての肺胞脂質の役割を強調し、肺マクロファージによる脂質の取り込みを標的とすることが、変更された呼吸メカニクスの治療に有効なアプローチである可能性を示唆している。

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



[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](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2023 Society of Toxicology

[About Oxford Academic](#)

[Publish journals with us](#)

[University press partners](#)

[What we publish](#)

[New features](#)

[Authoring](#)

[Open access](#)

[Purchasing](#)

[Institutional account management](#)

[Rights and permissions](#)

[Get help with access](#)

[Accessibility](#)

[Contact us](#)

[Advertising](#)

[Media enquiries](#)

[Oxford University Press](#)

[News](#)

[Oxford Languages](#)

[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



Copyright © 2023 Oxford University Press

[Privacy policy](#)

[Legal notice](#)

[Cookie policy](#)