Browse issues

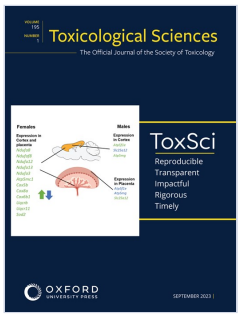
Year

2023

Issue

Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 1–142

Browse by volume



Volume 195, Issue 1
September 2023

Cover image

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

< Previous

Volume 195, Issue 1, September 2023

IN-DEPTH REVIEW

Cross-species applicability of an adverse outcome pathway network for thyroid hormone system disruption

Get access

Ann-Cathrin Haigis and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 1–27,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad063

甲状腺ホルモン系攪乱化合物は、ヒトや環境の健康にとって潜在的な脅威であると考えられている。甲状腺ホルモン系破壊（THSD）に対する複数の有害結果経路（AOP）が、様々な分類群において開発されている。

Deepl translation/ AEIC trial

これらのAOPを組み合わせることで、THSDに関する種を超えたAOPネットワークが構築され、脊椎動物の種を超えてTHSDデータを外挿し、ヒトと環境衛生のギャップを埋めるためのエビデンスに基づく基盤となる可能性がある。このレビューでは、ネットワークにおける分類学的適用領域（tDOA）の記述を進め、種を超えた外挿の有用性を向上させることを目的とした。我々は、分子イニシエーティングイベント（MIEs）と有害事象（AOs）に焦点を当て、THSDの文脈における適用可能領域（それらが適用される可能性が高い分類群）と経験的適用領域（様々な分類群に適用可能であるという証拠が存在する場合）の両方を評価した。評価の結果、AOPネットワーク内のすべてのMIEが哺乳類に適用可能であることが示された。一部の例外を除き、脊椎動物の分類群全体にわたって構造的な保全の証拠があり、特に魚類と両生類に、また鳥類についてては経験的な証拠が少量ながら見つかりました。現在のところ、神経発達、神経感覚発達（例：視覚）、生殖の障害が脊椎動物の分類群間で適用可能であることを裏付ける証拠が得られている。このtDOA評価の結果は、より詳細な評価のためのAOP（の一部）の優先順位付けに役立つ概念的AOPネットワークにまとめられている。結論として、このレビューは既存のTHSD AOPネットワークのtDOA記述を進展させ、将来の種を超えたAOP開発とtDOA評価の基盤となる、もっともらしく経験的な証拠をまとめたカタログの役割を果たす。

www.Deep .comQTranslator(無料版）で翻訳しました。

View article Supplementary data

CARCINOGENESIS

Role of Nrf2 in 1,2-dichloropropane-induced cell proliferation and DNA damage in the mouse liver

Get access

Yusuke Kimura and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 28–41, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad059

Deepl translation/AEIC trial

1,2-ジクロロプロパン(1,2-DCP)は、日本における印刷工の職業性胆管癌の原因化学物質として認識されている。しかし、1,2-DCPによる発がんの細胞および分子メカニズムは不明である。本研究では、1,2-DCPに5週間毎日曝露したマウスの肝臓における細胞増殖、DNA損傷、アポトーシス、抗酸化および炎症性遺伝子の発現を調べ、これらの反応における核因子赤血球2関連因子2（Nrf2）の役割を検討した。野生型およびNrf2ノックアウト（Nrf2-Q-）マウスに1,2-DCPを胃経口投与し、肝臓を採取して解析した。BrdUまたはKi67の免疫組織染色およびTUNELアッセイにより、1,2-DCPへの曝露は、野生型マウスでは増殖性胆管細胞を用量依存的に増加させ、アポトーシス性胆管細胞は減少させたが、Nrf2-Q-マウスでは減少させなかった。ウェスタンブロットおよび定量的リアルタイムPCR法により、1,2-DCPへの曝露は、野生型マウスの肝臓において、DNA二本鎖切断マーカーγ-H2AXのレベルおよびNQO1、xCT、GSTM1、G6PDのmRNA発現レベルを用量依存的に増加させたが、Nrf2-Q-マウスではそのような変化は認められなかった。1,2-DCPは野生型マウス、Nrf2-Q-マウスともに肝臓のグルタチオン濃度を上昇させたことから、1,2-DCPによるグルタチオン濃度の上昇にはNrf2非依存的なメカニズムが関与していることが示唆された。結論として、本研究は、1,2-DCPへの曝露が胆管細胞の増殖を誘導する一方でアポトーシスを減少させ、Nrf2依存的に肝臓における二本鎖DNA切断と抗酸化遺伝子の発現上昇を誘導することを示した。この研究は、1,2-DCPによる細胞増殖、抗アポトーシス作用、DNA損傷におけるNrf2の役割を示唆しており、これらは発癌物質の重要な特徴として認識されている。

DeepL translation AEIC trial

View article Supplementary data

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

FEATURED

Human-relevant exposure to di-n-butyl phthalate tampers with the ovarian insulin-like growth factor 1 system and disrupts folliculogenesis in young adult mice FREE

Estela J Jauregui and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 42–52,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad064

フタル酸エステル類は、世界中の消費者製品や医療製品に使用されている化合物である。女性におけるフタル酸エステル曝露は、尿中および卵巣卵胞液中のフタル酸エステル代謝物の検出によって証明されている。尿中のフタル酸エステル負荷が高いことは、生殖補助医療を受ける女性の卵巣予備能や卵子回収率の低下と関連している。残念なことに、これらの関連性についてメカニズム的な説明は得られていない。ヒトに関連するフタル酸ジ-n-ブチル（DBP）曝露をモデル化した短期間のin vivoおよびin vitro動物実験において、我々はフタル酸エステル曝露の標的として卵巣卵胞形成を同定した。本研究では、DBP曝露が卵巣のインスリン様成長因子1（IGF1）シグナル伝達に悪影響を及ぼし、卵巣卵胞形成を阻害するかどうかを検討した。CD-1雌マウスをコーン油（媒体）またはDBP（10 g/kg/日、100 g/kg/日、1000mg/kg/日）に20-32日間曝露した。発情周期を同調させるため、動物が発情期に達した時点で卵巣を採取した。全卵巣ホモジネートにおいて、IGF1および2（IGF1およびIGF2）、IGF1受容体（IGF1r）、IGF結合タンパク質1-6（Ifgbp1-6）をコードするmRNAのレベルを測定した。卵胞数およびリン酸化IGF1Rタンパク質（pIGF1R）の免疫染色を用いて、それぞれ卵胞形成およびIGF1R活性化を評価した。一部の女性が経験する可能性のある現実的な用量（100 g/kg/日、20-32日間）でDBPに曝露すると、DBP投与マウスにおいて、卵巣Igf1およびIgf1r mRNA発現が減少し、小卵巣卵胞数および一次卵胞pIGF1R陽性率が低下した。これらの知見は、DBPが卵巣のIGF1システムを阻害することを明らかにし、フタル酸エステル類が雌の卵巣予備能にどのような影響を与えうるかについての分子学的洞察を与えるものである。

DeepL translation / AEIC trial

View article Supplementary data

Prenatal exposure to diethylstilbestrol has long-lasting, transgenerational impacts on fertility and reproductive development

Rachael E Rogers and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 53–60,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad066

過去50年間に生殖能力の著しい低下が観察されており、女性の受胎率は44%、男性の精子数は50%以上も減少している。このような生殖能力の劇的な低下は、内分泌かく乱化学物質（EDC）にさらされる機会が増えたことが一因と考えられる。ジエチルスチルベストロール（DES）は、1940年から1970年の間に何百万人もの妊婦に処方されたエストロゲン系EDCであり、胎内で暴露された子孫に生殖への有害な影響をもたらした。子宮内でDESに暴露された女性は、不妊症、妊娠合併症、生殖ガンの発生率が高かった。憂慮すべきことに、これらの影響は曝露された女性の孫や曾孫にも持続する可能性があることを示唆する証拠がある。DESに暴露された雌の世代を超えた生殖への影響を明らかにするために、妊娠マウスをDESに暴露し、3世代にわたって雌の子孫の影響をモニターした。妊娠率と出生力指数は世代を超えて低下する傾向がみられ、さらに肛門性器間距離（AGD）は未曝露の第3世代まで有意に低下した。思春期の開始も有意に影響を受け、DESの子孫では膣口が開く時期が有意に早かった。これらの結果は、DESが生殖能力、思春期の時期、AGDを含む複数の生殖パラメータに世代を超えて影響を及ぼすことを示している。これらのデータは、世界中に5000万人以上いるDESの子孫にとって重要な意味を持つだけでなく、私たちの環境に蔓延している他のエストロゲンEDCへの暴露によって引き起こされる継続的な健康への影響に対する懸念を提起している。

DeepL translation / AEIC trial

View article Supplementary data

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

CardioMotion: identification of functional and structural cardiotoxic liabilities in small molecules through brightfield kinetic imaging FREE

William Stebbeds and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 61–70,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad065

心血管系毒性は、医薬品開発の後期段階、初期の臨床安全性評価、さらには市販後の回収に至るまで、医薬品の失敗の重要な原因となっている。製薬業界における潜在的な心血管系毒性の初期段階のin vitro評価では、心筋イオンチャネルとの相互作用の評価や、カルシウムフラックスや多電極アレイアッセイなどの人工多能性幹細胞由来心筋細胞ベースの機能的アッセイが行われる。これらの方法は、急性の機能的心毒性の同定には適しているが、慢性暴露後に影響が現れる構造的心毒性は、しばしばin vivoでしか捉えられない。CardioMotionは、心筋細胞の自発的拍動を記録・評価し、拍動に影響を与える化合物を同定する、新規の、ラベルフリー、ハイスループット、in vitroアッセイおよび解析パイプラインである。これは、高フレームレートでの明視野画像の取得と、画像を波形データに変換してパラメータ化するオプティカルフローベースのパイソン解析パイプラインとの組み合わせによって達成される。これは、高フレームレートでの明視野画像の取得と、画像を波形データに変換してパラメータ化するオプティカルフローベースのパイソン解析パイプラインとの組み合わせによって達成される。

DeepL translation / AEIC trial

このアッセイを大規模なデータセットで検証した結果、心筋細胞に対する多様な既知の直接的機能的・構造的作用機序を持つ心活性化合物が同定され（感度＝72.9％）、重要なことに、既知の構造的心毒素もこの方法では心筋細胞の拍動を阻害する（感度＝86％）ことが示された。さらに、CardioMotion法は82.5%という高い特異性を示す。

View article Supplementary data

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

IL33-mediated NPM1 promotes fibroblast-to-myofibroblast transition via ERK/AP-1 signaling in silica-induced pulmonary fibrosis Get access

Yue Wang and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 71–86,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad061

珪肺症は、シリカ粉塵が肺に蓄積することによる世界的な職業性肺疾患である。有効な臨床薬剤がないため、この疾患の治療は臨床において非常に困難である。多面的サイトカインであるインターロイキン33（IL33）は、受容体ST2を介して創傷治癒と組織修復を促進する可能性がある。しかし、IL33が珪肺症の進行に関与するメカニズムについては、さらなる研究が必要である。ここで我々は、ブレオマイシンとシリカ処理後に肺切片中のIL33レベルが有意に過剰発現していることを証明した。クロマチン免疫沈降アッセイ、ノックダウン、および逆転実験を肺線維芽細胞で行い、外因性IL33処理後またはシリカ処理肺上皮細胞との共培養後の遺伝子相互作用を証明した。その結果、シリカで刺激された肺上皮細胞はIL33を分泌し、さらにin vitroでERK/AP-1/NPM1シグナル伝達経路を活性化することによって、肺線維芽細胞の活性化、増殖、遊走を促進することが明らかになった。さらに、NPM1 siRNAを添加したリポソームを投与すると、in vivoでシリカ誘発肺線維症からマウスを著しく保護した。結論として、珪肺症の進行におけるNPM1の関与は、IL33/ERK/AP-1シグナル軸によって制御されており、肺線維症の新規抗線維化戦略を開発する際の潜在的な治療標的候補である。

DeepL translation/AEIC trial

View article Supplementary data

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

CircRNA *hsa_circ_0000043* acts as a *miR-4492* sponge to promote lung cancer progression via *BDNF* and *STAT3* expression regulation in anti-benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-transformed 16HBE cells

Get access

Jiayu Liu and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 87–102,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad060

サーキュラーRNA（circRNA）が肺がんの進行に重要な役割を果たしていることを示す証拠が増えている。本研究では、circRNAマイクロアレイにより、has_circ_00000 Uが、ベンゾ[a]ピレン-トランス-7,8-ジオール-9,10-エポキシドにより悪性化した16HBE-Tヒト気管支上皮細胞で高発現していることを見出した。その結果、hsa_circ_00000 Uは肺癌細胞株や組織においても有意に過剰発現していることが確認された。さらに、hsa_circ_00000 Uの過剰発現は、腫瘍リンパ節転移ステージ、遠隔転移、リンパ節転移、全生存期間などの臨床病理学的不良パラメータと正の相関があった。In vitroアッセイでは、hsa_circ_00000 Uの阻害が16HBE-T細胞の増殖、遊走、浸潤を抑制することが明らかになった。さらに、hsa_circ_00000 U阻害はマウスの異種移植モデルにおいて腫瘍の成長を抑制した。我々は、hsa_circ_00000 UがmiR-9Tと結合し、miR-9Tのスポンジとして働くことを発見した。miR-9T発現の減少もまた、臨床病理学的パラメータの不良と関連していた。したがって、hsa_circ_00000 Uは、miR-9Tのスポンジ化とBDNFおよびiTATUの関与を介し、16HBE-T細胞の増殖、悪性転換能、遊走、浸潤に寄与していることが示された。

DeepL translation/AEIC trial

View article Supplementary data

NEUROTOXICOLOGY

Machine learning reveals common transcriptomic signatures across rat brain and placenta following developmental organophosphate ester exposure

Get access

Andrew J Newell and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 103–122, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad062

トキシコゲノミクスは、ハザードの同定や、毒性化合物への曝露の作用機序と潜在的マーカーの両方を同定するために重要な研究分野である。しかし、これらの実験によって得られたデータは次元が高く、標準的な統計的アプローチには困難が伴う。このような厳密な補正は、低発現遺伝子に対する意味のある変化を検出できないことが多く、特に脳のようにわずかな発現の変化が重要な機能的差異を持ちうる組織では、小さくても一貫した変化を持つ遺伝子を排除してしまう。機械学習は、「オミックス」データに対して、高次元データの解析の課題を効果的に回避する別の解析アプローチを提供する。我々は、3つのラットRNAトランスクリプトームセットを用いて、アンサンブル機械学習アプローチにより、オスとメスのラットの脳（新生児皮質と10日目の海馬）と妊娠後期の胎盤における有機リン酸エステル（OPEs）の混合物への発達期の曝露を予測し、予測性能に役立つ遺伝子を同定した。我々は、3種類のラットRNAトランスクリプトームセットを用いて、アンサンブル機械学習アプローチにより、雌雄ラットの脳（新生児の大脳皮質と10日目の海馬）および妊娠後期の胎盤における有機リン酸エステル（OPEs）の混合物への発達期の

DeepL translation/AEIC trial

曝露を予測し、予測性能に役立つ遺伝子を同定した。OPE曝露は海馬のトランスクリプトームに性特異的な影響を及ぼし、電位依存性カリウム・カルシウムチャネルやサブユニットなど、ミトコンドリアの転写制御や陽イオン輸送に関連する遺伝子に雌で有意な影響を与えた。このことが他の組織にも当てはまるかどうかを確認するため、以前に発表され、より伝統的なパイプラインで解析された大脳皮質と胎盤のRNAseqデータを、アンサンブル機械学習手法で再解析した。その結果、酸化的リン酸化および電子伝達鎖の経路に有意な濃縮が認められ、組織型や発生エポックにかかわらず、ミトコンドリア代謝に影響を与えるOPE曝露のトランスクリプトームシグネチャーが示唆された。ここでは、化学物質曝露によって破壊される脆弱な「シグネチャー」経路や曝露のバイオマーカーを同定するために、機械学習がより伝統的な分析アプローチをどのように補完できるかを示す。

View article Supplementary data

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Lead exposure suppresses the Wnt3a/β-catenin signaling to increase the quiescence of hematopoietic stem cells via reducing the expression of CD70 on bone marrow-resident macrophages

Get access

Yifan Zhao and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 123–142, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad067

鉛(Pb)は、環境中で人体への毒性が高い重金属である。本研究の目的は、造血幹細胞（HSC）の休止期に対する鉛の影響メカニズムを調べることであった。WT C57BL/6 (B6)マウスに1250ppmの鉛を8週間飲水投与したところ、骨髄における造血幹細胞の休止期が増加し、Wnt3a/β-カテニンシグナル伝達の活性化が抑制された。

Deepl translation/ AEC trial

WT C57BL/6 (B6)マウスに1250ppmの鉛を8週間飲水投与したところ、骨髄における造血幹細胞の休止期が増加し、Wnt3a/β-カテニンシグナル伝達の活性化が抑制された。機械的には、PbとIFNγのBM-Mϕに対する相乗作用により、BM-Mϕのマクロファージ表面でのCD70の発現が低下し、それによりWnt3a/β-カテニンシグナル伝達が抑制され、造血幹細胞の増殖が抑制された。さらに、PbとIFNγの共同作用により、ヒトMϕ上のCD70の発現も抑制され、Wnt3a/β-カテニンシグナル伝達が障害され、健康なドナーの臍帯血から精製したヒト造血幹細胞の増殖が抑制された。さらに、相関分析により、血中鉛濃度は造血幹細胞の静止と正の相関を示すか、またはその傾向があり、鉛に職業的に曝露されたヒト被験者の造血幹細胞におけるWnt3a/β-カテニンシグナル伝達の活性化と負の相関を示すか、またはその傾向があることが示された。これらのデータを総合すると、職業的に適切なレベルの鉛曝露は、マウスとヒトの両方において、BM-Mϕ上のCD70の発現を減少させることにより、造血幹細胞の休止期を増加させるWnt3a/β-カテニンシグナル伝達を抑制することが示された。

View article Supplementary data

Front Matter Table of Contents

All issues

About Toxicological Sciences
Editorial Board
Policies
Author Guidelines
Facebook
Twitter
Purchase
Recommend to your Library
Advertising and Corporate Services
Journals Career Network

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929
Print ISSN 1096-6080
Copyright © 2023 Society of Toxicology

Deepl translation/AEC trial

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

OXFORD UNIVERSITY PRESS

Copyright © 2023 Oxford University Press
Cookie policy
Privacy policy
Legal notice

DeepL translation / AEIC trial