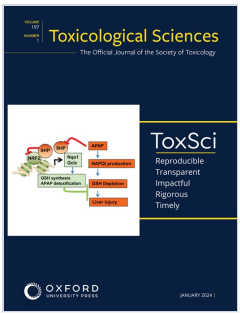
Browse issues

Year 2024 **Issue** Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 1–110

Browse by volume



Volume 197, Issue 1
January 2024
Cover image

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

< Previous

Volume 197, Issue 1, January 2024

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Reproductive toxicity following *in utero* and lactational exposure to a human-relevant phthalate mixture in rats

Get access

Tatiana Zauer Curi and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 1–15,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad102

この齧歯類（Wistarラット）を用いた研究では、6種類の抗アンドロゲン性フタル酸エステル（PMix）（フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジイソペンチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジイソノニル）の混合物への子宮内／授乳期曝露による生殖への影響を調べた。PMixはブラジルの妊婦の暴露データに基づいて定義された。実験群は、ヒトの推定投与量をラットに外挿し（0.1mg/kg/日）、その後、ラットの開始投与量の5倍、1000倍、5000倍に相当する最大3回の追加投与（0（対照）、0.1、0.5、100、500mg/kg/日）を行うことで設定された。胎児実験では胎児の生殖腺に対する妊娠暴露の影響を評価し、生後実験では子宮内および授乳期暴露後のオスとメスの生殖パラメータを評価した。

DeepL translation / AEIC trial

出生前曝露は、0.5および500 mg/kg/日で胎児の精巣テストステロン産生を減少させた。PMix 500はまた、ステロイド生成関連遺伝子のmRNA発現を低下させ、レチノイン酸分解酵素Cyp26b1の転写発現をアップレギュレートし、胎児精巣における多核性性腺細胞発生率を増加させた。出生後の評価では、最高用量で肛門距離の減少、乳頭の保持、生殖器官の重量の減少などの抗アンドロゲン作用が認められた。思春期早発症（前庭分離）は、雄では最低用量で観察された。一方、雌では胎児期および成体期のエンドポイントに有意な変化は認められなかった。全体として、PMixは最高用量で雄性フタル酸エステル症候群の初期および後期の表現型を再現したが、低用量でもいくつかの微妙な変化を誘発した。我々のデータは、従来の毒性学的アプローチよりも疫学的に定義された混合物を暴露リスク評価に用いることを支持するものである。

View article　Supplementary data

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Environmental pro-oxidants induce altered envelope protein profiles in human keratinocytes

Get access

Lo-Wei Lin and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 16–26,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad103

ヒト表皮の角化被膜（CE）は通常、トランスグルタミナーゼを介した架橋タンパク質からなり、皮膚のバリア機能に不可欠である。しかし、酵素を介したイソペプチド結合に加えて、酸化的損傷によってもタンパク質の架橋が生じる可能性がある。我々のグループは最近、木材の煙に含まれる酸化促進物質によって、細胞タンパク質がCEに異常に取り込まれることを証明した。本研究では、2,3-ジメトキシ-1,4-ナフトキノン（DMNQ）、メスキート液煙（MLS）、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン（TCDD）に焦点を当て、環境中のプロ酸化物質がCE形成を誘導し、CEのプロテオームを変性させるメカニズムについてさらに理解を深めた。比較のために、イオノフォアX537Aによって誘導されたCEを用いた。X537Aと同様に、DMNQとMLSによるCE形成は膜透過と関連していた。

Deepl translation/ AEIC trial

しかし、DMNQは付加体を形成しないため、そのCEはX537AのCEとタンパク質プロファイルが類似していた。対照的に、タンパク質付加体を形成しうる反応性カルボニルを豊富に含むMLSは、CEプロテオームに劇的な変化をもたらした。TCDD-CEは、表皮分化複合体によってコードされる、小さなプロリンに富むタンパク質や後期角化エンベロープタンパク質など、多くのCE前駆体を含むことがわかった。これらのタンパク質の発現は、アリール炭化水素受容体（AhR）によって媒介され、そのよく知られた下流タンパク質であるCYP1A1がTCDD群にのみ存在したことから、TCDDは持続的なAhR活性化によってCEプロテオームを変更することが示唆された。この研究は、環境中のプロオキシダントが表皮CEのプロテオームを変更する可能性を示し、細胞の酸化還元状態がCEの形成に重要な役割を果たしていることを示している。

View article　Supplementary data

The lncRNA H19/miR-29a-3p/SNIP1/c-myc regulatory axis is involved in pulmonary fibrosis induced by Nd_2O_3

Get access

Ning Bu and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 27–37,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad107

希土類元素の中には、臓器や全身に障害を引き起こす可能性のある職業毒や環境毒があり、世界的に注目されている。酸化ネオジム（Nd2O3）は希土類元素の一つで、中国で精製され大量に利用されている。長鎖ノンコーディングRNA（lncRNA）であるH19は、ヒト染色体11p15.5に位置するH19/IGF2インプリンティング遺伝子クラスターによってコードされている。H19は、その異所性発現が線維化を促進することから、研究の焦点となっている。しかし、H19が肺線維症を引き起こすメカニズムは不明である。本研究は、生物学的に活性なNd2O3が、H19、SNIP1、c-mycを増加させ、miR-29a-3pを減少させ、マクロファージM2分極を促進し、マウスの肺組織に肺線維症を引き起こすことを示している。マクロファージに分化したTHP-1細胞では、Nd2O3（25 μg/ml）はH19、SNIP1、c-mycを増強し、miR-29a-3pを減少させ、マクロファージのM2極化を促進し、線維化サイトカイン（TGF-β1）の分泌を刺激した。さらに、Nd2O3処理したマクロファージ分化THP-1細胞を共培養したところ、マクロファージM2極性化が促進され、線維化サイトカイン（TGF-β1）の分泌が促進された。そしてヒト胚性肺線維芽細胞は肺線維芽細胞を活性化し、コラーゲンI、α-SMA、p-Smad2/3、Smad4のレベルを増加させたが、マクロファージにおけるH19ノックダウンまたはmiR-29a-3pのアップレギュレーションは逆の効果を示した。

Deepl translation AEIC trial

さらに、H19/miR-29a-3p/SNIP1/c-myc制御軸がNd2O3による肺線維化に関与していることも明らかになった。したがって、本研究は、Nd2O3による肺線維症のメカニズムに関する新たな分子的知見を提供するものである。

View article Supplementary data

IMMUNOTOXICOLOGY

A blinded *in vitro* analysis of the intrinsic immunogenicity of hepatotoxic drugs: implications for preclinical risk assessment

Monday O Ogese and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 38–52,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad101

In vitro前臨床試験における薬剤性肝障害（DILI）のリスク評価は、細胞機能や生存率における薬剤特異的な変化を測定するために肝細胞を用いることに大きく依存している。残念ながら、この方法では薬剤の免疫原性や臨床における特異的反応の可能性を示すことはできない。というのも、免疫性DILIにおける分子的な開始事象は、薬剤由来の抗原とMHCタンパク質およびT細胞レセプターとの相互作用だからである。本研究では、薬剤未投与ドナーの免疫細胞、最近確立された免疫細胞共培養系、およびDILI負債の有無にかかわらず盲検化された化合物を用いて、免疫介在性DILIの予測において、これらの新しい方法が確立された評価方法よりも改善されるかどうかを検討した。1R種類の盲検化された試験化合物（DILIリスクが既知のもの6種類、DILIリスクが低いもの4種類）と、患者におけるT細胞介在性免疫反応が既知の5種類のトレーニング化合物について検討した。ナイーブT細胞は4/5のトレーニング化合物（ニトロソスルファメトキサゾール、バンコマイシン、バンドロウスキー塩基、カルバマゼピン）で活性化され、プライミングアッセイから得られたクローンは用量依存的に薬剤で活性化された。DILIの負債を有する試験化合物は、樹状細胞-T細胞共培養中にT細胞増殖反応を刺激しなかった；しかしながら、反応性を示すCD4+クローンは、負債が既知の2つの化合物（シプロフロキサシンおよびエリスロマイシン）に対して検出された。 薬剤応答性T細胞は、DILI負債の低い化合物では検出されなかった。本研究は、薬物内在性免疫原性の評価が、複雑ではあるが、臨床試験前、あるいは患者において免疫反応が観察された場合に、いくつかの化合物の免疫負債に関する貴重な情報を提供することができるという説得力のある証拠を提供するものである。

Deepl translation/ AEIC trial

View article Supplementary data

Hepatocyte-specific deletion of small heterodimer partner protects mice against acetaminophen-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2

Get access

Priyanka Ghosh and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 53–68,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad104

アセトアミノフェン（APAP）の過剰投与は、米国における急性肝不全の主な原因である。APAPの肝毒性は、肝グルタチオン（GSH）の枯渇とミトコンドリア障害を伴う。APAPの毒性に対抗するために、核因子erythroid 2 like 2（Nrf2）は、薬物解毒とGSH合成を担う遺伝子の発現を活性化する。本研究では、肝代謝に重要な転写抑制因子である肝細胞スモールヘテロダイマーパートナーを除去することで、Nrf2が活性化され、APAP誘発急性肝障害からマウスが保護されるという証拠を提示する。野生型（WT）マウスを用いた最初の調査では、APAP投与後24時間以内にShp mRNAの迅速なダウンレギュレーションが見られた。その後、肝細胞特異的Shpノックアウト（ShpHep-/-）マウスに300mg/kgのAPAPを2時間投与したところ、WTコントロールで観察されたものと同程度のAPAPの生物活性化が認められた。肝障害の減少は、APAP解毒とGSH合成に関与するNrf2標的遺伝子の発現亢進に起因するGSHの回復の早さと相関していた。さらに、in vitro研究では、SHPタンパク質がNRF2タンパク質と相互作用し、Nrf2標的遺伝子の転写を阻害することが明らかになった。SHPを過剰発現させると、ヒト初代肝細胞においてAPAPによるNRF2の活性化が阻害されたことから、これらの知見はヒトにも関連性があると考えられる。結論として、我々の研究は、APAP誘発急性肝障害におけるSHPとNRF2が関与する新規の制御軸を明らかにし、SHPがAPAP過剰投与誘発肝毒性における有望な治療標的であることを強調した。

Deepl Translation AEIC Trial

View article Supplementary data

The involvement of hepatic cytochrome P450s in the cytotoxicity of lapatinib

Get access

Si Chen and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 69–78,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad099

経口チロシンキナーゼ阻害薬であるラパチニブは、HER2陽性乳癌の第一選択薬として使用されているが、肝毒性を伴うことが報告されている。本研究では、ラパチニブが初代ヒト肝細胞、HepaRG細胞、HepG2細胞など複数の種類の肝細胞において細胞毒性を引き起こすことを報告する。HepG2細胞では、ラパチニブの24時間投与により、細胞周期の乱れ、アポトーシス、DNA損傷が誘導され、トポイソメラーゼのタンパク質レベルが低下した。14種類のCYP（1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、3A7）を発現するHepG2細胞株を用いて、ラパチニブによる細胞毒性におけるチトクロームP450（CYP）代謝の役割を検討した。我々は、ラパチニブがCYP1A1、3A4、3A5、3A7によって代謝されることを証明した。これらのうち、CYP3A5または3A7を過剰発現している細胞では、ラパチニブによる細胞毒性およびDNA損傷が抑制された。さらに、CYP1A1、3A4、3A5、3A7を過剰発現したHepG2細胞において、ラパチニブの3つの一次代謝物（ 脱アルキル化ラパチニブ、N-脱アルキル化ラパチニブ、N-ヒドロキシラパチニブ）の産生を測定した。ヒト初代肝細胞、HepaRG細胞、HepG2細胞において、ラパチニブとその3つの代謝物の細胞毒性を比較し、N-脱アルキル化ラパチニブが親薬や他の代謝物よりも毒性が強いことを示した。以上の結果から、ラパチニブによる細胞毒性にはアポトーシスやDNA損傷など複数のメカニズムが関与していること、N-脱アルキル化ラパチニブはラパチニブの毒性作用に寄与する毒性代謝物であること、CYP3A5および3A7を介した代謝がラパチニブの細胞毒性を減弱させる役割を果たしていることが示された。

DeepL translation AEIC trial

View article

FEATURED

Evidence for the cardiodepressive effects of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate FREE

Luther M Swift and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 79–94,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad105

フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）は、点滴バッグ、血液保存バッグ、医療用チューブなどのプラスチック材料の製造に一般的に使用されています。DEHPはプラスチック製の医療用製品から溶出する可能性があり、その結果、患者が不注意に暴露する可能性がある。DEHP濃度は、7～42日間保存された赤血球単位で測定された（17～119 μg/ml）。これらの濃度をガイドとして、ランゲンドルフ灌流ラットの心臓標本をDEHPに急性暴露した。洞活動は低用量のDEHP（25～50 μg/ml）では安定していたが、100 μg/mlのDEHPに30分間暴露すると洞率は43％低下し、洞結節回復時間（SNRT）は56.5％延長した。また、DEHPに暴露されると、PR間隔が69.4％延長し、Wenckebach周期長（WBCL）が108.5％延長し、房室脱離の発生率が増加した（60分間暴露）。ドキシサイクリンによる前処置は洞活動に対するDEHPの影響を部分的に改善したが、房室伝導に対する影響は改善しなかった。DEHP曝露は心室活動電位と有効不応期を延長させたが、細胞内カルシウム過渡持続時間には測定可能な影響を及ぼさなかったヒト多能性幹細胞由来の心筋細胞を用いた追試では、DEHPが時間（15分～3時間）および用量依存的（10～100 μg/ml）に電気伝導を遅らせることが確認された。これまでの研究で、フタル酸エステル毒性は、モノ-2-エチルヘキシルフタレートを含むDEHPの代謝物に特異的に起因することが示唆されている。本研究は、DEHP曝露が用量および時間依存的に心機能障害にも寄与することを示している。今後、DEHP（およびその代謝物）がヒトの健康に及ぼす影響を、プラスチック材料を使用する臨床処置について特に考慮しながら調査することが必要である。

Deepl translation / AEIC Trial

View article

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

In vitro modeling of the post-ingestion bioaccessibility of per- and polyfluoroalkyl substances sorbed to soil and house dust FREE

Bethany A Parker and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 95–103,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad098

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、土壌や粉塵中に定期的に検出され、いずれも子どもが比較的多量に摂取する可能性がある。しかし、土壌や粉塵中のPFASが消費された場合の生物学的接近性をモデル化したり、PFASや土壌・粉塵の物理化学的特性がこれらの化学物質の生物学的接近性にどのような影響を及ぼすかを説明したりするためのデータはほとんどない。生物学的接近性は、暴露およびリスク評価のための吸収線量を推定する上で重要な考慮事項であるため、本研究では、33セットの土壌および粉塵中の14種類のPFASの生物学的接近性を測定するためにin vitroアッセイを使用した。バイオアクセシビリティアッセイは、ヒトの腸内を移動することによるPFASの除去を考慮したシンクの有無で実施した。後方消去を用いた重回帰は、PFAS鎖長、分岐数、および全有機炭素パーセントを用いたセグメント化モデルで、PFAS生物学的アクセス性の変動の78.0%～88.9%を説明できることを示した。一般に、PFASは、粉塵と比較して土壌中での生物学的接近性が有意に高く、シンクの追加により、試験系での生物学的接近性は、土壌で10.8%、粉塵で20.3%も増加した。本研究の結果は、土壌および粉塵中のPFASの生物学的利用性は、限られた物理的化学的特性のセットを用いて予測することができ、リスク評価モデルに情報を提供するために使用できることを示している。

Deepl translation / ABE trial

View article Supplementary data

Effect of third-party components on emissions from a pod style electronic cigarette Get access

Edward C Hensel and others

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Pages 104–109,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad096

電子ニコチン・デリバリー・システム（ENDS）は、タバコの喫煙率が数十年にわたり減少しているのに続き、ニコチン中毒になる若者の激増に関連している。米国食品医薬品局タバコ製品センター（FDA/CTP）は、ENDSに関連する機器や消耗品の規制を担当している。ENDSリキッド（e-リキッド）中の香料化合物に関する州および連邦の規制は、業者が詰め替え用リザーバーを非対応のe-リキッドと並べて販売する場合に回避される可能性がある。本研究では、総微粒子状物質（TPM）およびニコチンの排出に及ぼす、サードパーティ製の詰め替え式リザーバーとメーカー供給の使い捨てリザーバーの影響を調査した。パフ当たりの最大TPM収量は、メーカー製（JUUL）リザーバー（2.2mg/パフ）と比較して、サードパーティ製（Blankz）リザーバー（12.4mg/パフ）で5.6倍高く、最大TPM濃度は、サードパーティ製（0.200mg/ml）とメーカー製（0.028mg/ml）のポッドで7倍以上高かった。サードパーティ製ポッドは、ニコチン濃度が0%から4%の範囲でテストされた。エアロゾル中に存在するニコチンの質量比（mg Nic/mg TPM）は、両方のポッドおよびテストした3種類のニコチン入りeリキッドすべてについて、eリキッドの質量比（mg Nic/mg e-リキッド）とほぼ同じであることが判明した。消費者が他社製ポッドをENDS機器に使用する場合、有害物質への曝露が増加する可能性がある。詰め替え可能なリザーバーは、e-リキッドへの潜在的に有毒な添加物に関する規制の大きな障壁となっている。FDA/CTPは、互換性のある各ENDSに使用されるサードパーティ製リザーバーの排出量の特性評価を要求し、メーカーが提供するリザーバーと比較して潜在的な毒物暴露が増加しないことを証明するよう要求することを推奨する。

Deepl translation/AEC trial

View article

CORRECTION

Correction to: Crypt and Villus Transcriptomic Responses in Mouse Small Intestine Following Oral Exposure to Hexavalent Chromium

Toxicological Sciences, Volume 197, Issue 1, January 2024, Page 110,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad118

This is a correction to: Grace A Chappell, Jeffrey C Wolf, Chad M Thompson, Crypt and Villus Transcriptomic Responses in Mouse Small Intestine Following Oral Exposure to Hexavalent Chromium, *Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 43–57, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab152

遺伝子発現解析 R コードの構文エラーにより、91 日目の 1. 4-ppmグループが91日目5-ppmグループと重複していたため、以下の修正が必要であった：(1)91日目5ppmの表2で報告されている16個のDEGsの数は10個のDEGsであるべきである；(2)91日目5ppmの図2で報告されている16個のDEGsの数は10個のDEGsであるべきである；(3)「Transcriptomic Changes Associated With Exposure to Cr(VI)」の結果セクションの第4文は「例えば、91日目1. 4 ppmでは、0.1 ppmでは9 DEGsのうち6 DEGsが、5 ppmでは10 DEGsのうち8 DEGsが、これら16 DEGsの中で発現していた。"; (4) Discussionセクションの第2段落の第6文は、"crypt DEGsは、0.1 ppmから1.4 ppmのCr(VI)（90日間の曝露後）では9から16に増加したが、5 ppmのCr(VI)ではクリプト内のDEGs数の増加は見られなかった。"; (5) Supplemental Table S2を更新。5 ppm群におけるDEG数の補正は、六価クロムへの長期曝露後のマウス陰窩における遺伝子発現の閾値を引き続き示している。

View article

Front Matter Table of Contents

All issues

Deepl translation / AEC trial