

Browse issues

Year 2024

Issue Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 1–151

[Browse by volume](#)



Volume 202, Issue 1

November 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 202, Issue 1, November 2024

CONTEMPORARY REVIEW

Exploring the interplay between cannabinoids and thymic functions FREE

Marvin Paulo Lins and Igor Santana de Melo

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 1–12,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae114>

カンナビノイドは、カンナビス・サティバ（*Cannabis sativa*）植物に由来し、様々な疾患における治療への応用の可能性が注目されている。デルタ-9-テトラヒドロカンナビノールやカンナビジオールなど、カンナビスに含まれる薬理学的に活性な化合物は、多様な免疫調節特性を示す。免疫機能に対するカンナビノイドの作用については研究がなされているが、T細胞の発生と成熟に重要な主要免疫器官である胸腺との特異的な相互作用については、依然として興味深い研究分野である。胸腺は免疫レパトリーの形成において基本的な役割を担っているため、

カンナビノイドと胸腺機能の相互作用を理解することで、カンナビスを用いた治療法の潜在的な利点や懸念が明らかになるかもしれない。本稿では、薬用カンナビスが胸腺に及ぼす影響と、疾患治療および免疫の健康に対するその影響に関する現在の科学的知見の概要を提供することを目的とする。

[View article](#)

RESEARCH BRIEF

Immune checkpoint blockade lowers the threshold of naïve T-cell priming to drug-associated antigens in a dose-dependent fashion

Sophie Grice and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 13–18,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae118>

免疫チェックポイント阻害薬によって、併用薬に対する過敏反応が起こりやすくなることを示す臨床的・実験的エビデンスが増えている。この研究では、*in vitro*のT細胞プライミングアッセイを用いて、このようなことが起こるメカニズムの仮説の一つを示した。薬剤関連抗原に対する*de novo* T細胞プライミング反応の初回曝露量依存性を概説した。得られた知見は前述の仮説を支持するものであり、低分子化合物に対する過敏反応における基本的なパラメーターを実験的に示したものである。

[View article](#)

BIOMARKERS

FEATURED

Elucidation of γ -glutamyl- β -cyanoalanylglycine biosynthesis in mammalian cells by LC-QTOF-MS FREE

Ryu Mochizuki and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 19–24,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae107>

γ -グルタミル- β -シアノアラニルグリシン (gEcnAG) は、グルタチオンのシステイン部分を、植物シアン化合物の代謝物として知られる β -シアノアラニンに置き換えたグルタチオンアナログである。以前、 β -シアノアラニンに暴露されたラットとニワトリの肝臓からgEcnAGが検出された。我々は、液体クロマトグラフィーとタンデム四重極飛行時間型質量分析計 (LC-QTOF-MS) を用いて、ナイーブ哺乳類細胞におけるgEcnAGの検出を報告した。LC-QTOF-MS分析により、gEcnAG構造の高分解能確認 (精密質量決定およびMS/MSフラグメンテーション) が可能となった。 β -シアノアラニンに暴露されていないラット褐色細胞腫 (PC12) 細胞でgEcnAGが検出されたことは、その内因性産生を示唆している。さらに、内因性シアンの生成に潜在的に必要な酵素であるミエロペルオキシダーゼを阻害すると、PC12細胞中のgEcnAGレベルが減少した。このことは、細胞内gEcnAG濃度が低いHepG2細胞とは異なり、PC12細胞はシアンを内在的に産生するという考えを支持する。特に、 β -シアノアラニンはPC12細胞では検出されなかった。さらに、ブチオニンスルホキシミンでグルタチオンを枯渇させると細胞内のgEcnAGレベルが減少したが、グルタチオン還元エチルエステルを補充すると増加した。これらの観察から、内因性gEcnAGはグルタチオンから生成され、内因性シアン化物との反応によって生成される可能性が示唆された。我々の知見は、gEcnAGが内因性シアンの代謝産物である可能性を示唆している。

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

Wedelolactone inhibits ferroptosis and alleviates hyperoxia-induced acute lung injury via the Nrf2/HO-1 signaling pathway Get access

Kang Li and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 25–35,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae099>

高酸素誘発性急性肺障害（HALI）は酸素療法の合併症である。フェロプターシスはHALIの重要な因子である。本論文は、HALIにおけるフェロプターシスに対するウェデロラクトン（WED）の基本的なメカニズムを調べることを期待したものである。本研究では、HALIモデルマウスとMLE-12細胞傷害モデルの2つのモデルを高酸素で傷害した。その結果、WED投与は、肺損傷スコアと肺湿潤／乾燥（W/D）重量比を減少させ、病理形態学的変化を緩和することにより、HALIを減弱させることがわかった。そして、HALIマウスと高酸素を介したMLE-12細胞の炎症反応とアポトーシスは、WED処理によって抑制された。さらに、WEDは、*in vitro*および*in vivo*の高酸素誘導MLE-12細胞において、鉄の蓄積を抑制してフェロプターシスを緩和し、MDA、GSH、GPX4、SLC7A11、FTH1、TFR1などのフェロプターシスマーカーの発現変化を逆転させた。Nrf2-KOマウスおよびNrf2阻害剤（ML385）は、高酸素誘導MLE-12細胞におけるアポトーシス、炎症反応、およびフェロプターシスに対するWEDの保護能を低下させた。これらのデータを総合すると、Nrf2/HO-1経路を活性化することによって、HALIにおけるWEDの緩和的役割が強調された。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Adolescent exposure to a mixture of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) depletes the ovarian reserve, increases ovarian fibrosis, and alters the Hippo pathway in adult female mice Get access

Kendra L Clark and others

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、環境への残留性と生分解抵抗性で知られる合成化学物質である。本研究では、思春期のPFAS混合物への曝露が成体の卵巣機能に及ぼす影響を調べた。雌性CD-1マウスを、ビヒクル対照またはPFAS混合物 (パーフルオロオクタン酸、パーフルオロオクタンスルホン酸、ウンデカフルオロ-2-メチル-3-オキサヘキサン酸、パーフルオロブタンスルホン酸からなる) に15日間経口曝露し、42日間の回復期間の後、生殖ホルモン、卵巣線維症、卵巣遺伝子およびタンパク質の発現を、それぞれELISA、ピクロシリウスレッド染色、qPCR、免疫ブロッティングを用いて解析した。その結果、卵巣重量はわずかに減少したものの、PFAS曝露は成体体重や臓器重量に影響を及ぼさなかった。PFAS曝露マウスは発情周期が乱れ、コントロールマウスよりも発情期間が短かった。血清分析の結果、ステロイドホルモン、卵巣刺激ホルモン、抗ミュラーホルモンに変化はなかったが、PFAS処理マウスでは黄体形成ホルモンの有意な増加が観察された。PFAS処理マウスから採取した卵巣では、ステロイド生成酵素と脂肪酸合成関連遺伝子のmRNA転写物が増加していた。PFAS暴露は卵巣のコラーゲン含有量も増加させた。さらに、血清腫瘍壊死因子 α レベルはPFAS処理マウスで高かった。最後に、PFASを投与したマウスの卵巣では、ヒップ経路構成因子の転写産物およびタンパク質量が増加した。全体として、これらの知見は、思春期にPFASに暴露されると、成体になってから卵巣機能を破壊する可能性があることを示唆している。

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

Aryl hydrocarbon receptor-dependent toxicity by retene requires metabolic competence

Christian I Rude and others

多環芳香族炭化水素（PAHs）は、環境中で頻繁に検出される有機化合物の一種であり、その毒性は様々である。多くのPAHsは、アリール炭化水素受容体（AHR）を活性化し、チトクロームP450（CYPs）のような化学物質代謝酵素を含む一連の遺伝子の発現を誘導する。我々は、いくつかの親および置換PAHを*in vitro* AHR活性化アッセイでスクリーニングし、それらのユニークな活性を分類した。レテン（1-メチル-7-イソプロピルフェナントレン）はゼブラフィッシュにおいてAhr2依存性の催奇形性を示したが、ヒトのAHRやゼブラフィッシュのAhr2を活性化しなかったことから、レテンの代謝物がゼブラフィッシュのAhr2を活性化し、発生毒性を誘導することが示唆された。レテン毒性における代謝の役割を調べるため、レテン毒性におけるcyp1a、cyp1b1、マイクロバイオームの機能的役割を明らかにし、ゼブラフィッシュの感受性ウィンドウを特定し、*in vivo*でのレテンの取り込み、損失、代謝物形成を測定するための研究を行った。CRISPR-Cas9を用いてCyp1a欠損魚を作製した。Cyp1a欠損魚はレテン毒性に対する感受性が上昇したが、Cyp1b1欠損魚は感受性が低く、マイクロバイオーム除去は有意な影響を及ぼさなかった。ゼブラフィッシュが毒性を示すには、受精後24～48時間（hpf）の間にレテンに曝露する必要があった。静的曝露後、ゼブラフィッシュ胚のレテン濃度は24 hpfまで上昇し、24～36 hpfでピークに達し、その後急速に減少した。36hpfと48hpfでreteneの代謝物が検出され、毒性に先行して代謝が始まったことが示された。本研究は、分子生物学およびシステム生物学的アプローチと、機構学的および予測毒性学的アプローチを組み合わせ、AHR依存性毒性における生体内代謝の役割を調べることの価値を明らかにするものである。

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

Mixtures of phthalates disrupt expression of genes related to lipid metabolism and peroxisome proliferator-activated receptor signaling in mouse granulosa cells Get access

Hanin Alahmadi and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 69–84,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae105>

フタル酸エステルは内分泌かく乱化学物質の一種で、一般的な日用品に含まれている。フタル酸エステルへの曝露は、卵胞の成長と発育、ステロイドホルモンの産生など、卵巣機能への有害な影響と関連する研究がいくつかある。私たちは、フタル酸エステルによる卵巣の調節障害は、ホルモン産生と発育中の卵子への栄養供給の重要なステップを担う卵巣卵胞の主要な細胞型である顆粒膜細胞に対するフタル酸エステル毒性によって媒介される可能性があるという仮説を立てた。フタル酸エステルが顆粒膜細胞を標的とするという仮説を検証するため、CD-1マウス成体卵巣から顆粒膜細胞を採取し、ビヒクルコントロール、フタル酸エステル混合物、またはフタル酸エステル代謝物混合物（0.1～100 g/ml）中で96時間培養した。培養後、顆粒膜細胞によるフタル酸エステル混合物のモノエステル代謝物への代謝を測定したところ、顆粒膜細胞はフタル酸エステルの卵巣代謝に有意に寄与しないことがわかった。全卵巣のフタル酸代謝酵素を免疫組織化学的に調べた結果、これらの酵素は肛門卵胞の顆粒膜細胞では強く発現しておらず、フタル酸の卵巣代謝は主に間質で起こっている可能性が高いことが確認された。処理した顆粒膜細胞のRNA配列決定により、407の発現差遺伝子が同定され、脂質代謝過程、コレステロール代謝、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）シグナル伝達経路の遺伝子が過剰発現していた。これらの経路に関連する有意に発現差のある遺伝子の発現は、qPCRを用いて確認された。我々の結果は、フタル酸エステルおよびフタル酸エステル代謝物が卵巣に及ぼす影響は異なるが、どちらも顆粒膜細胞におけるPPARシグナル伝達を阻害するというこれまでの知見と一致している。

different effects on the ovary, but both interfere with PPAR signaling in granulosa cells.

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Feature-agnostic metabolomics for determining effective subcytotoxic doses of common pesticides in human cells [Get access](#)

Emilio S Rivera and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 85–95,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae101>

古典的な分子生物学的アッセイ法は、化学的チャレンジに対する細胞応答の尺度を提供することができるが、それらは、細胞代謝応答の広範な尺度を推測するために、単一の生物学的現象に依存している。これらの方法は、亜細胞毒性作用の疑問に答えるのに必要な感度を常に提供できるわけではなく、また全ての細胞タイプに有効というわけでもない。同様に、心筋細胞拍動数のようなブティックアッセイは、細胞代謝反応を間接的に測定することができるが、これもまた特定の生物学的現象を測定することに限定され、単一の細胞型に限定されることが多い。このような理由から、毒物学研究者は、特に低用量領域において、異なる細胞型における様々な用量での代謝変化を測定する新しいアプローチを必要としている。ここで収集したデータは、LC-MS/MSベースのアンターゲットメタボロミクスと、データの特徴にとらわれない視点、および適応した環境閾値分析を含む一連の統計的手法との組み合わせにより、農薬に対する細胞全体のメタボローム反応を直接モニタリングするための汎用性が高く、堅牢で総合的なアプローチが得られることを示しています。ヒトの心筋細胞と神経細胞という2つの異なる細胞種を調査するためにこの方法を採用したところ、クロルピリホスとカルバリルの0.1 Mと1 Mの用量で、別々の細胞毒性下メタボローム反応が明らかになった。これらの知見から、アンターゲットメタボロミクスに対するこの不可知論的アプローチは、細胞タイプに特異的でなく、従来のアッセイ法では観察できなかったメタボローム応答を直接測定することで、農薬などの化学的課題のメタボロミクスによる有効用量を決定するための新しいツールを提供できることが示唆された。

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

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

Assessment of in vivo chemical mutagenesis by long-read sequencing [Get access](#)

Jaime A Miranda and Javier R Revollo

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 96–102,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae104>

化学物質の変異原性を評価することは、その潜在的ながんリスクを理解する上で極めて重要である。最近のイルミナベースのエラー訂正シーケンス技術により、変異原によって **de novo** に誘導された変異を直接検出できるようになった。しかし、イルミナのプラットフォームには本質的なエラー訂正機能がないため、これらの稀な変異を同定するためには、複雑なライブラリー調製とバイオインフォーマティクスのプロセスが必要である。本研究では、エラー訂正機能を統合したロングリード PacBio ベースの HiFi シーケンス (HiFi seq) が、C57BL/6 マウス組織において変異原によって誘導された **de novo** 変異を検出できるかどうかを評価した。HiFi seq を用いると、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン、プロカルバジン、N-プロピル-N-ニトロソウレアに暴露されたマウスの組織において、用量依存的な突然変異頻度の増加が認められた。さらに、これらの被曝から得られた突然変異シグネチャーは、これらの突然変異原について以前に報告されたものと一致していた。この研究は、HiFi seq が確立された突然変異検出アッセイを補完し、有害化合物の同定を促進できることを示している。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

Signature analysis of high-throughput transcriptomics screening data for mechanistic inference and chemical grouping FREE

Joshua A Harrill and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 103–122,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae108>

高スループット・トランスクリプトミクス (HTTr) は、遺伝子発現プロファイリングを用いて、*in vitro*の細胞ベースの試験系における化学物質の生物学的活性を特徴付けるものである。我々は、シグネチャースコアの濃度反応モデリングを用いて、推定される分子標的を同定し、類似した生物活性を有する化学物質をクラスタ化できると仮定した。シグネチャーカタログのアノテーションと **ToxPrint** のケモタイプに基づいてクラスタリングと濃縮解析を行い、分子標的の予測や類似の生理活性プロファイルを持つ化学物質のグループ化を容易にした。シグネチャーカタログのアノテーションに基づく濃縮解析により、よく研究されている化学物質に関連する既知の作用機序 (**MeOA**) が同定され、その他の活性を持つ化学物質の推定 **MeOA** が生成された。 **MeOA** が予測された化学物質には、エストロゲン受容体 (**ER**)、グルココルチコイド受容体 (**GR**)、レチノイン酸受容体 (**RAR**)、**NRF2/KEAP/ARE** 経路、**AP-1** 活性化などを標的とするものが含まれた。 **ER** 調節のための参照化学物質を用いて、本研究は、**MCF7** 細胞における **HTTr** が、アゴニスト効力の観点から化学物質を層別化し、**ER** アゴニストとアンタゴニストを区別し、**ToxCast ER** 経路モデルによって予測された類似の活性を持つ化学物質をクラスタ化できることを実証した。シグネチャーレベルの結果を一様多様体近似投影法 (**UMAP**) で埋め込むと、**ToxCast ER Pathway** モデルが予測しない新規の **ER** モジュレーターが同定された。最後に、**UMAP** と **ToxPrint chemotype enrichment** を組み合わせて、構造的に関連する化学物質の生物学的活性を探索した。この研究は、*in vitro* での出発点を決定し、化学物質の **MeOA** を予測し、類似した生物活性プロファイルを持つ化学物質をグループ化することで、化学物質のリスク評価に **HTTr** を利用できることを示しています。

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

NEUROTOXICOLOGY

Demyelination and impaired oligodendrogenesis in the corpus callosum following lead exposure [Get access](#)

Luke L Liu and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 123–141,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae100>

脳梁はオリゴデンドロサイトが豊富な脳領域であり、脳室下帯（SVZ）のオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）から新生オリゴデンドロサイトが補充される。鉛（Pb）曝露は、オリゴデンドロサイトの消失を特徴とする疾患である多発性硬化症と関連している。本研究では、SVZのオリゴデンドロサイト形成と脳梁の髄鞘形成に対する鉛曝露の影響を調べることを目的とした。多発性硬化症の有病率が雌に偏って高いことから、雌成体マウスを用いた。急性Pb曝露（サンプリング24時間前にPbAc2として27 mg Pb/kgを1回ip注射）は、脳梁に軽度のPb蓄積を引き起こした。急性Pb曝露脳から採取した単離SVZ組織を用いたex vivoアッセイでは、SVZ由来の神経球におけるオリゴデンドロジェン形成の低下が対照群と比較して示された。In vivo亜慢性Pb曝露（13.5 mg Pb/kgを4週間毎日経口投与）では、脳梁の新生BrdU+/MBP+オリゴデンドロサイトが有意に減少し、脱髄が示唆された。その結果、SVZのOPCにおけるRictorの減少、自己防衛経路の欠陥、脳梁における反応性グリオシスが示された。多発性硬化症とアルツハイマー病の病態が相互に関連していることから、ADモデルのAPP/PS1マウスを用いて、髄鞘形成に対する鉛の影響を評価した。慢性曝露（PbAc2として飲料水中に1,000ppmのPbを20週間）後のマウスのミエリンMRIでは、対照と比較して脳梁の脱髄が顕著であった。脈絡叢の免疫染色では、Pb処理動物でシグナル伝達分子（Klotho、OTX2）の発現が減少していた。

これらの観察から、鉛は脳梁の脱髄を引き起こし、おそらくSVZのOPCからのオリゴデンドロゲン形成を阻害したことが示唆された。Pbによる脱髄は、多発性硬化症を含むPb神経毒性における重要な発症経路である。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Associations between per- and polyfluoroalkyl substance exposures and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) in adult National Health and Nutrition Examination Survey 2017 to 2018 [Get access](#)

Niharika Samala and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 1, November 2024, Pages 142–151,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae106>

ペルフルオロアルキル物質（PFAS）は難分解性有機汚染物質であり、ヒト集団における肝酵素の上昇や動物モデルにおける脂肪性肝疾患と以前から関連している。我々は、成人の国民健康・栄養調査（NHANES）2017～2018年において、PFAS曝露と、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）の肝酵素および振動制御過渡エラストグラフィ（VCTE）バイオマーカーとの関連を評価することを目的とした。VCTEはFibroScanで測定した。質量分析により測定された血清PFAS（ $n=14$ ）は、個別および主成分（PC）により分析された。PFAS曝露と肝疾患アウトカム変数：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、制御減衰パラメータ（CAP）、肝硬度測定（LSM）、FibroScanに基づくスコア（FAST）との間の単変量および多変量の関連を、 h を用いて決定した。4つのPFASがPC1にクラスター化し、5つのPFASがPC2にクラスター化した。

PC1は、単変量解析においてALT ($\beta = 0.028$)、CAP ($\beta = 0.041$)、LSM ($\beta = 0.025$)、FAST ($\beta = 0.198$) と有意に関連していた。個々のPFAS曝露は、多変量解析においてこれらの測定値としばしば逆相関していた。成人NHANES 2017–2018では、環境PFAS曝露と肝脂肪症、炎症、線維症のバイオマーカーとの間に一貫性のない関連があるため、PFASはMASLDの重大な負担にはならない可能性がある。PFAS曝露と肝疾患の関係をよりよく理解するためには、より多くのデータが必要である。

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

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

[All issues](#)