

Browse issues

Year

2023

Issue

Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 1–192

[Browse by volume](#)



Volume 191, Issue 1

January 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

[Next >](#)

Volume 191, Issue 1, January 2023

CONTEMPORARY REVIEW

Machine learning and artificial intelligence in physiologically based pharmacokinetic modeling FREE

[Wei-Chun Chou](#), [Zhoumeng Lin](#)

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 1–14,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac101>

生理学的薬物動態（PBPK）モデルは、医薬品開発および環境化学物質のリスク評価において有用なツールである。PBPKモデルの開発には、種特異的な生理学的パラメータや化学物質特異的な吸収・分布・代謝・排泄（ADME）パラメータの収集が必要であり、時間とコストがかかるプロセスであることがあります。

このため、特に新規化合物のPBPKモデルの入力パラメータ値を予測できる計算機モデルを作成する必要性が生じている。このレビューでは、PBPKモデリングと機械学習（ML）または人工知能（AI）ベースの計算手法を統合するための新しいパラダイムを要約する。このパラダイムには3つのステップがある（1）公開データベースから時間-濃度PKデータおよび/またはADMEパラメータを入手する、（2）ADMEパラメータを予測するML/AIベースのアプローチを開発する、（3）PK要約統計（例えば、曲線下面積や最大血漿濃度）を予測するためにPBPKモデルにML/AIモデルを組み入れる、など。また、時系列PKプロファイルを直接予測するために使用した場合、他のML手法よりも優れた予測能力を提供することができるニューラルネットワークアーキテクチャ「ニューラル常微分方程式（Neural-ODE）」についても説明します。PBPKモデル開発へのML/AI手法の応用を支援するためには、いくつかの課題に対処する必要がある。

（1）より多くのデータが利用可能になるにつれ、ML/AIモデルの予測精度を高めるために、化合物の構造多様性を含めてトレーニングセットを拡張することが重要である。（2）多くのMLモデルのブラックボックス的性質のため、十分な解釈可能性がないことが制限となる。（3）Neural-ODEはADME情報が限られている新規化合物の時系列のPKプロファイルを作成するために用いられる大きな可能性を秘めているが、その適用はまだ模索中である。課題はあるものの、ML/AIアプローチは、今後も多くの化学物質に対するロバストなPBPKモデルの効率的な開発を促進すると思われます。

[View article](#)

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Relative contributions of endogenous and exogenous formaldehyde to formation of deoxyguanosine monoadducts and DNA-protein crosslink adducts of DNA in rat nasal mucosa 

Rory B Conolly, Jerry L Campbell, Harvey J Clewell, Jeffry Schroeter, Julia S Kimbell ...

ラットのホルムアルデヒド誘発鼻腔癌の用量反応を理解することは、(1) 吸入されたホルムアルデヒドが鼻腔内面に不均一に分布すること、(2) 鼻腔粘膜に内因性ホルムアルデヒド (endoF) が存在することにより複雑です。本研究では、計算流体力学 (CFD) モデリングを用いて、DNA付加物を測定した特定の場所における、空気から組織への吸入 (外因性) ホルムアルデヒド (exogF) のフラックスを予測しました。実験により、exogFによるDNA-タンパク質架橋 (DPX) 付加物、exogFとendoFの両方によるデオキシグアノシン (DG) 付加物が確認されました。これらの付加物は、腫瘍形成のメカニズムの一部である可能性のあるDNAに対するendoFとexogFの影響に対する暴露のバイオマーカーとみなすことができる。我々は、CFDによって予測された、空気から組織へのホルムアルデヒドのフラックス、およびendoFの細胞内生成とDPXおよびDG付加物の形成を関連付ける計算モデルについて述べる。exogFと同様にendoFもDPXを生成できると仮定した。このモデルは、0.7~15ppmの吸入後のexogDPX、exogDG、endoDGのデータを正確に再現しています。exogDPXおよびexogDGの用量依存的な濃度は、それぞれ約2および6ppmのexogFで内因性対応物の濃度を超えると予測された。検討したすべての濃度において、endoDPXおよびexogDPXの濃度は、それらのDG対応物の濃度よりも少なくとも10倍高くなると予測された。これらの付加体の用量依存的な濃度は、細胞増殖の用量依存性に関するデータとともに、ホルムアルデヒドによるラット鼻腔発がん性の定量的なモデリングに使用するのに適している。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Cadmium inhibits differentiation of human trophoblast stem cells into extravillous trophoblasts and disrupts epigenetic changes within the promoter region of the *HLA-G* gene [Get access](#)

Shoko Ogushi, Tsuyoshi Nakanishi, Tomoki Kimura

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 25–33,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac118>

カドミウム (Cd) は、環境中に広く分布する有害な重金属である。妊娠中の母親の全血Cd濃度は、早期早産リスクと正の相関がある。我々は、Cdが絨毛芽細胞の分化を阻害し、その結果、妊娠高血圧症候群の発症や早期早産リスクの高さにつながると仮定している。CT27ヒト絨毛幹細胞株を用いて、0.1-0.4 μ MのCdに曝露すると、絨毛外細胞栄養芽細胞 (EVT) への分化が阻害されることを明らかにした。この結果を裏付けるように、EVTではカドミウムの毒性を抑制する金属結合タンパク質メタロチオネインの発現が低いことを発見した。また、カドミウム曝露により、EVTで特異的に発現するHLA-G遺伝子のプロモーター領域のメチル化状態が変化することも明らかになった。これらの結果から、カドミウムは絨毛芽細胞からEVTへの分化を抑制することにより、胎盤形成を阻害することが示唆された。この抑制は、全血Cd濃度が高い女性における妊娠高血圧症候群のリスク上昇の背景にある可能性がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)**The imprinted gene *Zac1* regulates steatosis in developmental cadmium-induced nonalcoholic fatty liver disease** [Get access](#)

Sierra D Riegl, Cassie Starnes, Dereje D Jima, Marine Baptissart, Anna Mae Diehl ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 34–46,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac106>

成人期のカドミウム (Cd) 曝露は、脂肪沈着、炎症、線維化を特徴とする非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関連している。小児におけるNAFLDの有病率は増加しており、感受性のプログラムにおける発達環境の役割が示唆されている。しかし、NAFLDの発症における発達期のカドミウム曝露の役割とそのメカニズムは依然として不明である。我々は、インプリンティング遺伝子が、幼少期の環境とその後の疾患とを結びつける有力な候補であることを提唱してきた。これを裏付けるように、我々はこれまでに、インプリンティング遺伝子ネットワーク (IGN) とその制御因子であるZac1が、母親の代謝機能障害に応答してNAFLDをプログラミングする役割を特定した。今回、我々は、NAFLDをプログラムするには発達期のカドミウム曝露が十分であり、さらに、このプロセスはZac1とIGNによって媒介されているという仮説を検証した。我々はマウスを用いて、発達期の塩化カドミウム (CdCl_2) 曝露が、幼少期の脂肪症や線維症の組織学的、生化学的、分子的シグネチャーをもたらすことを明らかにした。 CdCl_2 曝露マウスと対照マウスの肝臓を比較したトランスクリプトーム解析では、疾患発現と同時にZac1およびIGNの発現が上昇することが示された。肝Zac1発現の増加は、プロモーターのメチル化およびインプリンティングの状態とは無関係である。最後に、培養肝細胞におけるZac1の過剰発現は、脂質蓄積を誘導するのに十分であることをPpar また、Zac1がPpar γ プロモーターに直接結合していることも明らかにした。また、Zac1とIGNは、NAFLDの主要な病理学的特徴である前骨格形成および異形成経路の重要な制御因子であることが、これまでの研究により明らかにされた。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Predicting human cardiac QT alterations and pro-arrhythmic effects of compounds with a 3D beating heart-on-chip platform

Roberta Visone, Ferran Lozano-Juan, Simona Marzorati, Massimo Walter Rivolta, Enrico Pesenti ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 47–60,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac108>

医薬品候補の潜在的な心毒性および催不整脈作用の判定は、医薬品開発パイプライン（DDP）において最も重要な課題の1つである。人工多能性幹細胞由来心筋細胞（iPSC-CM）を用いて、より代表的な前臨床試験（in vitro）を実施する新しい方法は、その結果のトランスレーショナルパワーを高めるために研究されています。ここでは、iPSC-CMとフィブリンに包埋された皮膚線維芽細胞を含むヒト心筋の3D小型化in vitroモデルであるuHeartにおいて、薬剤によるQT変化と不整脈事象を評価するために行った薬理キャンペーンを紹介する。uHeartは機械的にトレーニングされ、1週間で同期的に心筋マイクロティッシュが拍動し、統合電気システムにより記録される明確なフィールド電位（FP）信号で特徴付けられた。ICHガイドラインに準拠した薬物スクリーニングプロトコルを確立し、臨床でQT延長や不整脈を引き起こすことが知られている、単一または複数の心筋イオンチャネルに作用する11種類の化合物の効果を調べるためにuHeartを使用しました。uHeartの電気生理学的パラメータである拍動期間、FP時間、FP振幅の変化、および薬物投与前後の不整脈イベントの検出は、カスタム開発したアルゴリズムにより効果的に解析されました。その結果、uHeartが臨床結果を予測し、QT延長を感度83.3%、特異度100%、精度91.6%で予測できることが実証されました。また、薬剤の心毒性濃度は、臨床的な最高血中濃度（Cmax）の範囲内で顕著に検出され、uHeartは心毒性研究のための目的に合った前臨床ツールであることが確認されました。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Aerosol physicochemical determinants of carbon black and ozone inhalation co-exposure induced pulmonary toxicity [Get access](#)

Nairrita Majumder, Vamsi Kodali, Murugesan Velayutham, Travis Goldsmith, Jessica Amedro ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 61–78,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac113>

大気汚染は、世界中で700万人以上の早死にの原因となっています。超微粒子カーボンブラック (CB) とオゾン (O₃) を環境共暴露シナリオのモデルとして用い、安定濃度のCBエアロゾル (2.5, 5.0, 10.0 mg/m³) , O₃ (0.5, 1.0, 2.0 ppm) とCB + O₃混合物 (2.5 + 0.5, 5.0 + 1.0, 10.0 + 2.0) を生成、特徴づけ、比較し、急性肺損傷と炎症の用量反応関係性を決定しました。C57BL6雄性マウスを全身吸入により3時間曝露し、24時間後に急性毒性を測定した。CB自体は変化を起こさなかったが、O₃およびCB + O₃で肺損傷/炎症における用量応答が観察された。混合物によるこの反応の増加は、取り込みに依存せず、粒子の反応性の強化によるものであった。ベンチマークドーズモデリングでは、CB + O₃はCBまたはO₃単独と比較して数倍効力が増加することが示された。主成分分析により、様々な投与量と治療法の間の反応関係についての知見が得られた。肺の反応には、電荷に基づくサイズ分布、総/肺胞沈着量、酸化剤発生量、抗酸化剤枯渇能に有意な相関があった。

肺組織の遺伝子/タンパク質反応は、粒子の用量/エアゾール反応（インターロイキン-1 β 、ケラチノサイト化学吸着剤、トランスフォーミング成長因子 β ）または粒子の反応性（胸腺間質リンパポエチン、インターロイキン13、インターロイキン6）のいずれかによってより良く予測される明確なパターンが示された。階層的クラスタリングにより、高用量では明確なシグネチャーが、低・中用量ではCB + O3のmRNA発現パターンに類似性があることが示された。結論として、我々は、エアロゾル濃度の範囲において、CB + O3の同時暴露による生物学的転帰が個人暴露よりも有意に大きく、エアロゾルの特性は生物学的転帰を予測できることを実証した。

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

Alteration of glycosphingolipid metabolism by ozone is associated with exacerbation of allergic asthma characteristics in mice Get access

Nathanial C Stevens, Veneese J Brown, Morgan C Domanico, Patricia C Edwards, Laura S Van Winkle ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 79–89,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac117>

喘息は、複数の環境要因によって悪化する一般的な慢性呼吸器疾患である。急性オゾン曝露は、気道炎症、気道過敏性、およびその他の喘息の特徴に関与しており、スフィンゴ脂質代謝の変化に起因している可能性があることがこれまでに報告されています。本研究では、急性オゾン曝露が肺内のスフィンゴ脂質代謝を変化させ、それがアレルゲン感作マウスの喘息特性の増悪に寄与しているという仮説を検証しました。

雄雌のBALB/c成体マウスを、1、3、5日目にハウスダストマイト（HDM）アレルゲンで経鼻感作し、12-14日目にチャレンジした。各HDMチャレンジの後、マウスはオゾンに6時間/日曝露された。メタボローム解析のために、気管支肺胞洗浄液、肺葉、およびマイクロ解剖した肺気道を採取した（N = 8/性別/グループ）。別のサブセットのマウスは、気道抵抗を測定するために強制振動法を用いたメタコリンチャレンジを行った（N = 6/sex/group）。雄マウスのHDMとオゾンの併用は、相乗的に気道過敏性を増加させたが、雌マウスでは観察されず、コントロールマウスと比較して気道炎症と好酸球増加も伴っていた。重要なことは、オスとメスの両方の気道において、HDMとオゾンの複合暴露後に対照に比べてスフィンゴ糖脂質が有意に増加したことであり、これは気道抵抗と好酸球増加の両方にも関連していた。しかし、15種のスフィンゴ糖脂質が雌で増加したのに対し、雄では6種のみであった。このことは、スフィンゴ糖脂質と気道抵抗の間に、雌で $R^2 = 0.33-0.51$ 、雄で $R^2 = 0.20-0.34$ の範囲の有意な関連性があることと同時に認められた。これらの性差は、スフィンゴ糖脂質がアレルギー性喘息の増悪を抑制する可能性があることを示しています。

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

Intramuscular administration of glyoxylate rescues swine from lethal cyanide poisoning and ameliorates the biochemical sequelae of cyanide intoxication

Vik S Bebarta, Xu Shi, Shunning Zheng, Tara B Hendry-Hofer, Carter C Severance ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 90–105,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac116>

シアン化合物は即効性のある毒物であり、製造業で広く使われているため入手が容易である。シアン化合物は、テロリストが使用する化学物質であると同時に、職業的な暴露の危険性もある、脅威の高い化学物質です。FDAが承認したシアン化合物解毒剤は静脈内に投与しなければならないが、大量殺傷現場では静脈内にアクセスするのに時間と技術が必要なため、現実的ではない。

グリオキシル酸は内因性代謝物で、シアン化合物と結合し、キレート作用とは無関係にシアン化合物による酸化還元不均衡を逆転させる。FDAが承認した前臨床動物モデルでの有効性と生化学的なメカニズム研究は報告されていない。そこで、豚のシアン中毒モデルを用いて、グリオキシル酸塩筋肉内投与の臨床的、代謝的、生化学的なエンドポイントに対する有効性を検討した。動物に血行動態を連続的にモニターする機器を装着し、シアン化カリウムを注入した。シアン化合物による無呼吸の後、生理食塩水またはグリオキシル酸塩を筋肉内に投与した。試験期間中、薬物動態、代謝物、生化学的研究のために連続血液サンプルを採取し、さらにバイタルサイン、血行動態パラメータ、実験値を測定した。グリオキシル酸塩を投与した動物の生存率は83%であり、生理食塩水を投与した対照動物の生存率は12%であった ($p < .01$)。グリオキシル酸処理により、パルスオキシメトリ、動脈酸素化、呼吸、pHなどの生理学的パラメータが改善された。また、クエン酸サイクルの代謝物のレベルは、試験終了時にはベースラインレベルに戻りました。さらに、グリオキシル酸は、シアンキレート対策と比較して、レドックスバランスに明確な効果を発揮することがわかった。致死的なシアン中毒の前臨床豚モデルにおいて、内因性代謝物であるグリオキシル酸の筋肉内投与は、生存率と臨床結果を改善し、シアン化合物の生化学的影響を改善することがわかった。

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

FEATURED

Mild allergic airways responses to an environmental mixture increase cardiovascular risk in rats FREE

Aimen K Farraj, Brandi L Martin, Mette C Schladweiler, Colette N Miller, Jacob Smoot ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 106–122,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac112>

最近の疫学的知見では、喘息と有害な心血管反応との関連が指摘されている。しかし、喘息の正確な心血管系への影響と、喘息治療薬による潜在的な心血管系への影響を切り離すことは困難であった。本研究の目的は、実験モデルにおいて、アレルギー性気道疾患のみが心血管系機能に及ぼす影響を明らかにすることである。雌のWistarラットを経鼻的に感作し、生理食塩水または環境アレルゲン（ブタクサ、ハウスダストマイト、*Aspergillus fumigatus*）の混合物で週1回、5週間チャレンジしました。換気機能と心肺機能は、それぞれ複室プレチスモグラフィーと植込み型血圧（BP）テレメトリー、心血管系超音波を用いて測定し、感作前と単回および最終アレルゲンチャレンジ後に評価しました。また、0.5ppmのオゾン単回曝露と心筋梗塞誘発剤アコニチンに対する反応も、最終チャレンジ後に評価した。感作ラットの単回アレルゲン負荷は、メタコリンによる誘発に反応して潮量と比気道抵抗を増加させ、アレルギー性気道反応に特徴的な気管支肺胞洗浄液（BALF）の好酸球、好中球、リンパ球、サイトカインインターロイキン（IL）-4, IL-5, IL-10, IL-1 β , タマネクロシス因子- α およびケラテノサイト化学誘引成長関連腫瘍遺伝子の増加を示した。感作ラットの最終アレルゲン負荷後の肺反応は減少したが、オゾン曝露はBALF IL-6, IL-13, IL-1 β , インターフェロン- γ を増加させ、アレルゲン群でのみ換気応答を変化させた。アレルゲン最終負荷は、収縮期および平均動脈血圧、脳卒中量、心拍出量、拡張末期量、アコニチン誘発心不整脈に対する感受性、および心臓遺伝子発現も増加させたが、1回の負荷ではその影響は少なかった。これらの結果から、アレルギー性気道反応は、血圧や心筋機能を変化させ、心臓の電氣的不安定性を引き起こすことによって、部分的に心血管リスクを高める可能性があることが示された。

PBDE-47 induces impairment of mitochondrial biogenesis and subsequent neurotoxicity through miR-128-3p/PGC-1 α axis [Get access](#)

Zhiyuan Tian, Jing Li, Li Song, Li Xie, Dongjie Li ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 123–134,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac110>

2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) の神経細胞に対する潜在的な悪影響は広く研究されており、ミトコンドリアは重要な標的として特定されている。本研究では、PBDE-47 が miR-128-3p/PGC-1 α 軸を介してミトコンドリア生合成を損ない、ミトコンドリア機能障害に関連した神経細胞障害を誘発するかどうかを検討することを目的とした。in vitro の神経内分泌褐色細胞腫 (PC12) 細胞および in vivo の Sprague Dawley ラットモデルを採用した。本研究では、生化学的手法を用いて、ミトコンドリア ATP 量、細胞生存率、およびペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ コアクチベーター-1 α (PGC-1 α)、核呼吸因子 1 (NRF1)、ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) などの主要なミトコンドリア生合成調節因子の発現を検討した。PBDE-47 誘発の神経毒性における miR-128-3p の役割を探るために、miR-128-3p の模倣品と阻害剤を使用した。PBDE-47 は PGC-1 α /NRF1/TFAM シグナル経路とミトコンドリア DNA (mtDNA) をコードするタンパク質合成を抑制することが in vivo と in vitro の両証明から示された。また、PBDE-47 は、in vitro において、相対的な mtDNA 量、mtDNA をコードするサブユニットの mRNA レベル、およびミトコンドリア ATP レベルを抑制した。具体的には、2-(4-tert-butylphenyl) benzimidazole (ZLN005) は PGC-1 α /NRF1/TFAM のシグナル経路を活性化し、ミトコンドリア機能の改善を通じて PBDE-47 による神経細胞死を緩和させました。メカニズム的には、PBDE-47 は miR-128-3p の発現を劇的に上昇させた。さらに、miR-128-3p の阻害は、PGC-1 α /NRF1/TFAM シグナルを増強し、PBDE-47 によるミトコンドリア生合成の阻害を消失させました。まとめると、本研究は、PBDE-47 誘発のミトコンドリア機能障害と関連する神経毒性におけるミトコンドリア生合成の役割を明らかにする in vitro 証拠を提供し、miR-128-3p/PGC-1 α 軸が PBDE-47 神経毒性の治療ターゲットとなり得ることを示唆している。

[View article](#)

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

Single-cell transcriptomics shows dose-dependent disruption of hepatic zonation by TCDD in mice FREE

Rance Nault, Satabdi Saha, Sudin Bhattacharya, Samiran Sinha, Tapabrata Maiti ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 135–148,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac109>

2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) の用量依存的に、マウスの肝脂肪蓄積と線維化を伴う炎症の発生を門脈領域で最初に誘発します。逆に、遺伝子やタンパク質の発現の差は、まず中心領域で検出される。TCDDによる遺伝子発現の細胞特異的かつ空間的に分解された用量依存的な変化をさらに調べるため、TCDDを4日ごとに28日間投与した雄マウスの肝臓について、一核RNA配列決定と空間トランスクリプトミクスが用いられた。131個の核に含まれる11種類の細胞（サブ）の割合は用量依存的に変化し、コントロールマウスの門脈および中心部の肝細胞の核の68%が、TCDD投与後にマクロファージに追い越されました。368個（門脈線維芽細胞）から1339個（マクロファージ）の差次発現遺伝子を同定した。空間解析の結果、最初は門脈の同一性が失われ、投与量の増加とともに最終的に肝小葉全体に及ぶことがわかった。また、R-spondin 3 (Rspo3) および肝周囲のApcが誘導されたことから、Wnt/ β -cateninシグナルカスケードの調節異常が、ゾーン的に脂肪症を解消していることが示唆された。これらの結果から、TCDDが惹起するNAFLD病態のパターンには、ゾーニングの破綻が関与していることが示唆されました。

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

TCDD alters essential transcriptional regulators of osteogenic differentiation in multipotent mesenchymal stem cells Get access

AtLee T D Watson, Aldo Carmona Baez, Dereje Jima, David Reif, Jun Ding ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 149–162,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac120>

多能性間葉系幹細胞（MSC）から骨を形成する骨芽細胞への分化には、転写経路の厳密な連携が必要である。2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン（TCDD）などのアリール炭化水素受容体リガンドは、in vitroでの骨芽細胞分化や複数の発生in vivoモデルでの骨形成に変化を与えることが示されている。本研究の目的は、TCDD曝露に応答したin vitroでの骨形成分化の初期、中間、および先端段階におけるグローバルなトランスクリプトーム景観を確立することであった。ヒト骨由来間葉系幹細胞（hBMSC）を、成長培地（GM）、骨形成分化培地（ODM）、または10 nM TCDDを含むODM（ODM + TCDD）で培養し、未分化、分化、分化-TCDD暴露hBMSCのトランスクリプトームプロファイルをそれぞれ比較することが可能となりました。この試験系では、TCDDへの曝露により、アルカリホスファターゼ活性の低下や鉱化によって証明されるように、hBMSCsの骨芽細胞への分化が減弱した。また、Wnt、線維芽細胞増殖因子、骨形成タンパク質、トランスフォーミング増殖因子 β の各発達経路に関与する遺伝子や、細胞外マトリックスの構成と沈着に関連する経路の発現が、さまざまな時点で変化していることが観察されました。

iDREM (Interactive Dynamic Regulatory Event Miner) 解析による遺伝子制御ネットワークの再構築により、POLR3G、NR4A1、RDBP、GTF2B、POU2F2、ZEB1などの転写因子 (TF) の変調が明らかになり、これらは骨芽細胞分化や骨細胞外マトリックスの必要な堆積とミネラル化に影響を与えると考えられる。RNA-SeqデータとiDREM制御モデルを組み合わせることで、in vitroの異なる条件下でのMSC分化の基礎となる転写ダイナミクスを捉えることができることを実証しました。モデルによる予測は既存の知見と一致しており、骨芽細胞の分化プロセス、外因性物質による摂動、特定の経路を標的とした介入戦略の可能性についての理解を深める、新規経路とTFを特定する新しいツールを提供するものである。

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

NEUROTOXICOLOGY

Complementary biological and computational approaches identify distinct mechanisms of chlorpyrifos versus chlorpyrifos-oxon-induced dopaminergic neurotoxicity [Get access](#)

Shreesh Raj Sammi, Tauqeerunnisa Syeda, Kendra D Conrow, Maxwell C K Leung, Jason R Cannon

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 163–178,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac114>

有機リン酸 (OP) 系農薬は、農業に広く使用されている。急性期のコリン作動性毒性は広く研究されているが、他のニューロンに対する慢性的な影響はあまり理解されていない。今回、我々は、OP農薬であるクロルピリホス (CPF) とそのオクソン代謝物が、線虫においてドーパミン作動性神経毒であることを証明した。CPF処理により、ラット肝臓ミトコンドリアのミトコンドリア複合体II、II+III、Vが阻害されたが、CPF-oxonでは阻害されなかった (複合体II+III、IV阻害は高用量でのみ観察)。

線虫のコリン作動性行動への影響は毒物の洗浄によりほとんど可逆的であったが、ドーパミンに関連する障害は持続し、ドーパミン作動性神経毒性は不可逆的であることが示唆された。CPFは用量依存的にミトコンドリア含有量を減少させ、脂肪調節遺伝子cyp-35A2およびcyp-35A3がCPF神経毒性に重要な役割を持つことが判明した。これらの知見は、ToxCastアッセイで観察された核内受容体シグナルおよび脂肪酸/ステロイド代謝に対するCPFおよびCPF-oxonのin vitroでの影響と一致していた。二元階層分析により、CPF、マラチオン、ダイアジノンでは、エストロゲン受容体、プレグナンX受容体、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ 経路への影響や神経毒性がin vitroで認められたが、マラオクソン、ダイアゾクソンではこれらの影響は検出されなかった。以上のことから、本研究は、低用量慢性暴露におけるCPFの神経毒性には、CPF-oxonではなく、CPFのミトコンドリア毒性および代謝作用が重要な役割を担っていることを示唆した。このことは、累積農薬リスク評価にも重要な意味を持つため、すべてのOP農薬親化合物に共通する標的としてのミトコンドリアを検討するために、さらなる機構解明研究が必要である。

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

NLRP3 activation in microglia contributes to learning and memory impairment induced by chronic lead exposure in mice [Get access](#)

Jiawei Zhu, Fan Zhou, Qin Zhou, Yongjie Xu, Yunting Li ...

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Pages 179–191,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac115>

鉛 (Pb) 誘発のミクログリア活性化と神経炎症は、Pb神経毒性の主要な病理学的イベントの1つと考えられている。NLRP3インフラマソームシグナル伝達経路は、中枢神経系における神経炎症プロセスに大きく寄与している。

しかし、慢性的なPb曝露と神経原性NLRP3インフラマソームとの関係は不明である。そこで、本研究の目的は、in vitroおよびin vivoモデルを用いて、慢性Pb曝露時のNLRP3インフラマソーム活性化の役割を明らかにすることであった。その結果、慢性的な鉛曝露により、マウスの学習・記憶障害が誘発され、主にミクログリアとNLRP3インフラマソームの活性化が関与していることが判明しました。この現象は、NLRP3阻害剤MCC950の投与やNLRP3^{-/-}マウスの使用により、マウスで逆転することが確認された。さらに、PbはBV2細胞において、NLRP3インフラマソームの活性化、ミトコンドリア活性酸素（mtROS）の生成、ミトコンドリアCa²⁺過負荷を引き起こした。mtROSを改善することで、PbによるNLRP3インフラマソームの活性化が消失した。さらに、Ca²⁺の再分配を調節すると、mtROSとNLRP3インフラマソームの活性化が回復した。結論として、ミクログリアにおけるNLRP3インフラマソームの活性化は、mtROSの産生とCa²⁺の再分配を促進する新しいメカニズムによって、鉛の神経毒性に重要な役割を果たすことが明らかになった。

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

LETTER TO EDITOR

Letter to the editor [Get access](#)

Cathy C Lester, Shengde Wu, Jorge Naciff, Michael Laufersweiler, George Daston

Toxicological Sciences, Volume 191, Issue 1, January 2023, Page 192,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac111>

この度、Toxicological Sciences 誌に掲載された、催奇形性評価のための新しい TeraTox アッセイ（Jaklin et al., 2022 年）に関する論文に回答する機会をいただき、感謝しています。このアッセイの性能は、オープンソースの Virtual models for property Evaluation of chemicals within a Global Architecture（VEGA）ツールに実装された2種類のモデルおよび20種類のベンチマーク化学物質リストを用いたin silico毒性予測と比較されています。そのうちの1つは、論文（Wu et al., 2013）で紹介したProcter & Gambleの発達・生殖毒性に関するフレームワークのVEGA版で構成されるモデルである。

私たちは、このようなベンチマーク活動にProcter & Gambleモデルを使用し、劣悪なパフォーマンス指標を報告することに懸念を表明したいと思います。特に懸念されるのは、明らかにモデルの領域外である化学物質（モデル出力に「低信頼性」の警告が表示されている）を偽陰性としてリストアップしていることです。これは、モデルの誤った適用です。私たちの論文にあるように、プロクター&ギャンブルの決定木は、"発達および生殖毒性影響の前例がある化学物質と類似した特徴を持つ化学物質を広く捕らえるために"開発されました。モデル内に発達・生殖毒性作用の前例がある類似の化学物質がなければ、予測はできない、というもので、単独で予測ツールとして使用することを意図したものではありません。発達・生殖毒性が優勢な化合物を用いて開発されたため、活性な化学物質と不活性な化学物質の境界がよく定義されていない。弊社が提供したモデルの使用に関するガイダンスによると、発達・生殖毒性の前例となる構造ライブラリのどの化学物質とも一致しない化学物質は、発達・生殖毒性が陰性であるとはみなされず、追加データがなければ発達・生殖毒性に関する結論を出すことができない化合物となる。この「結論なし」という結果は、VEGAツールで「領域外」と判定された化学物質についても適切であり、Jaklinらのリストにある「偽陰性」化学物質の場合も同様です。Procter & Gambleの発生・生殖毒性モデルのVEGA実装を使用することは評価しますが、著者らはモデル出力を適切に分類していないことに注意しています。

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