

Browse issues

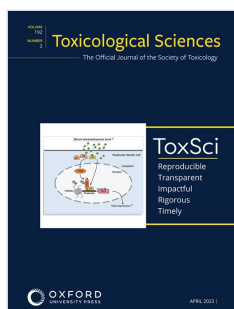
Year

2023

Issue

Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 131–264

[Browse by volume](#)



Volume 192, Issue 2

April 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 192, Issue 2, April 2023

CONTEMPORARY REVIEW

Glyphosate toxicity: *in vivo*, *in vitro*, and epidemiological evidence

FREE

[Rachel Lacroix](#) and [Deborah M Kurrasch](#)

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 131–140,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad018>

グリホサートは、世界中で最も使用されている農薬であり、環境中にほぼ遍在している。グリホサートは、植物や微生物の必須アミノ酸の合成に関わるシキミート経路を破壊するため、効果的な除草剤と言えます。高等動物におけるグリホサートの標的が知られていないことから、ヒトやその他の動物に対する毒性は、特に2015年にIARCがグリホサートに発がん性があると裁定した後、激しく議論されています。現在では、動物種を問わずグリホサートの毒性を示す*in vitro*、*in vivo*、疫学的証拠を示す文献が増えつつあります。

グリホサートの使用が世界的に増加する中、グリホサートの毒性およびヒトと環境の健康への影響についてより広く議論するためには、これらの報告について議論することが重要である。ここでは、最近のグリホサートに関する文献を要約し、その意味について考察する。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

Die hard: cell death mechanisms and their implications in nanotoxicology

Thanpisit Lomphithak and Bengt Fadeel

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 141–154,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad008>

細胞死は基本的な生物学的プロセスであり、そのきめ細かな制御は生命維持に必要である。しかし、制御された細胞死の複雑さは、しばしば生死判別の問題に還元される。ここでは、アポトーシス、パイロプトーシス、ネクロプトーシス、フェロプトーシス（後者の3つの細胞死は制御されたネクローシスの例）に焦点を当て、プログラムまたは制御された細胞死についての視点を提供します。また、最近報告された、キュプロプトーシスなどの（病的な）細胞死の発現についても触れています。さらに、人工のナノ材料が制御された細胞死にどのような影響を与えるかについても言及する。ナノ材料が誘発する細胞死の乱れについての理解を深めることで、これらの材料に人間がさらされた場合の結果をよりよく予測することができ、また、その影響を軽減するための新しいアプローチを生み出す可能性があることを想定しています。最後に、制御された細胞死を誘導することでがん細胞の死滅を達成するために、ナノマテリアルを利用した例を紹介する。

achieve cancer cell killing through the induction of regulated cell death.

[View article](#)

A pragmatic framework for the application of new approach methodologies in one health toxicological risk assessment

Kelly A Magurany and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 155–177,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad012>

世界的に、産業界や規制当局は、新しいアプローチ方法論（NAM）を取り入れることによって、化学物質の潜在的な有害作用をより効率的に評価する必要性に迫られている。NAMには、細胞・組織法（*in vitro*）、構造ベース・毒物動態モデル（*in silico*）、毒物と生体高分子の相互作用を評価する方法（*in chemico*）、代替モデルなどがあります。インシリコや*in vitro*システムから得られる化学物質のトキシコキネティクス（化学物質が体に及ぼす影響）とトキシコダイナミクス（化学物質が体に及ぼす影響）に関する知識の増加は、化学物質のリスク評価を近代化する機会を提供し続けています。しかし、ヒトの健康に基づく基準値の導出に*in vitro*や*in silico*のデータを直接活用することは、代謝、複雑な生物学的経路、多重暴露、個人間感受性、脆弱な集団など、NAMの結果をヒト集団に外挿する際の不確実性のため、規制当局に受け入れられていません。本稿の目的は、定量的*in vitro*–*in vivo*外挿（QIVIVE）に焦点を当てた統合的アプローチを適用し、*in vitro*細胞暴露をヒト等量に外挿し、そこからヒト参照値を導き出す標準的な実用的枠組みを提供することにある。提案するフレームワークは、様々な産業分野（食品システム、化粧品、工業化学品、医薬品など）における健全なヒト健康安全性決定を支援するために、外挿とデータ解釈の複雑さを体系的に考慮することを意図しています。新規および既存のデータを用いた化学物質のケーススタディにより、提案するフレームワークの有用性を示すとともに、ヒト集団の偏りや不確実性の潜在的な原因、および適正な方法と報告の実践の重要性を強調する。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Epigenetic programming of TBX2/CX43 mediates lower sperm quality in male offspring induced by prenatal dexamethasone exposure [Get access](#)

Yi Liu and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 178–193,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad016>

精子の質の低下は男性不妊症の主な原因である。出生前のデキサメタゾン曝露（PDE）が出生後の雄の子孫の精子の質を低下させることが研究により判明しているが、そのメカニズムは不明である。Wistar系妊娠ラットに0.1、0.2、0.4 mg/kg.dのデキサメタゾンを妊娠9–20日目に皮下注射した。第一世代（F1）子孫の精巣と精子を採取し、F1子孫を野生型雌ラットと交配してF2を得た。PDE群のF1子孫は対照群に比べ、出生後の精子数および運動率が低下し、奇形率も上昇した。F2胎児ラットの体長および体重は減少し、子宮内発育遅延率は上昇した。一方、PDEは、胎児の精巣におけるコネキシン43（CX43）の発現を減少させ、T-box転写因子2（TBX2）のプロモーター領域のヒストン3リジン9アセチル化（H3K9ac）レベルおよびその発現は増加した。F1胎児の精巣にさかのぼると、PDEはグルココルチコイド受容体（GR）とP300の発現を増加させ、GRタンパク質を核内に活性化し、GRをTBX2プロモーター領域に作用させることがわかりました。さらに、一連のセルトリ細胞への介入により、デキサメタゾンがGRを促進してP300をリクルートし、TBX2プロモーター領域のH3K9acレベルとその発現を増加させ、CX43の発現を阻害することが確認されました。

本研究は、PDEが雄の子孫の精子の質を低下させ、それがセルトリ細胞におけるTBX2/CX43のエピジェネティックプログラミングと関連していることを確認し、妊娠中の薬剤の合理的使用を導くための理論的および実験的根拠を提供しました。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

A model template approach for rapid evaluation and application of physiologically based pharmacokinetic models: extension to volatile organic compounds

Get access

[Amanda S Bernstein](#) and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 194–208,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad021>

化学物質のリスク評価者は、生理学的薬物動態（PBPK）モデルを使用して、暴露シナリオ、種、および対象集団間の外挿を含む線量計算を行う。評価者は、これらのモデルを使用する前に、生物学的正確性と正しい実装を保証するために、徹底した品質保証（QA）レビューを完了する必要があります。このプロセスは時間がかかることがあるため、私たちは、より迅速で効率的なQAレビューを可能にするPBPKモデルテンプレートを開発した。このモデルテンプレートは、PBPKモデルによく見られる方程式とロジックを備えた単一のモデル「上部構造」で構成されており、ユーザーは様々な化学物質固有のPBPKモデルを実装することができます。一般的なモデル方程式はすでにレビューされており、化学物質固有のモデルや曝露シナリオを記述するパラメータのみが任意のモデル実装でレビューが必要なため、従来のPBPKモデル実装よりもQAレビューを迅速に完了することができる。

揮発性有機化合物（VOC）のPBPKモデルによく含まれる機能を追加し、PBPKモデルテンプレートの旧版を拡張した。血中濃度の表現、代謝の記述、吸入曝露を考慮したガス交換プロセスのモデル化など、複数の選択肢を用意した。ジクロロメタン、メタノール、クロロホルム、スチレン、塩化ビニル、トリクロロエチレン、四塩化炭素の種類のVOCについて、公表されているモデルのPBPKモデルテンプレート実装を作成しました。テンプレート実装を用いたシミュレーションは、公表されているシミュレーション結果と高い精度で一致しました（最大観測誤差：1%）。このように、モデルテンプレートのアプローチは、より多くの化学物質固有のPBPKモデルに適用することができ、リスク評価アプリケーションにモデルを使用する前に実施すべきQAプロセスの効率化を引き続き図ることができます。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Fine particulate matter (PM_{2.5})-induced pulmonary oxidative stress contributes to changes in the plasma lipidome and liver transcriptome in mice [Get access](#)

[Zimple Kurlawala](#) and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 209–222,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad020>

微小粒子状物質（PM_{2.5}）大気汚染への曝露は、心血管疾患リスクを増大させる。その具体的なメカニズムは未だ解明されていないが、PM_{2.5}が誘発する酸化ストレスと内皮機能障害がこの病態に寄与していると考えられている。私たちのこれまでの研究から、PM_{2.5}は循環因子を介して血管の健康を損ない、血漿脂質の変化が観察された血管への影響に寄与していることが明らかになった。

本研究では、PM2.5による循環脂質の変化の特徴をさらに明らかにし、観察された変化が肝臓のトランスクリプトームにおける関連した変化を伴っているかどうかを調べることで、これらの知見を拡張しました。肺の酸化ストレスの役割を明らかにするため、野生型（WT）マウスと肺の細胞外スーパーオキシドディスムターゼ（ecSOD-Tg）を過剰発現させたマウスを、濃厚な環境下PM2.5（CAP、9日間）に曝露しました。CAPにより、WTマウスでは循環複合脂質が減少し、遊離脂肪酸とアシルカルニチンが増加することがわかったが、ecSOD-Tgマウスでは認められなかった。これらの血漿脂質の変化は、肝臓の脂質代謝を制御する遺伝子の転写変化（例えば、脂質合成のアップレギュレーション、ミトコンドリア/ペルオキシソームFA代謝のダウンレギュレーション）を伴っていた。CAPによる脂質ホメオスタシスと肝臓のトランスクリプトームの変化は、肺の酸化ストレスを伴うが肝臓の酸化ストレスは伴わず、ecSOD-Tgマウスではほとんど見られなかった。この結果は、PM2.5が肝脂質代謝に影響を与えることを示唆している。しかし、肝臓の転写変化がPM2.5による血漿脂質の変化に寄与しているかどうかはまだ不明である。いずれにせよ、PM2.5による血漿脂質と肝臓の転写産物の変化は、少なくとも部分的には肺の酸化ストレスに媒介されている。

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

EXPOSURE SCIENCES

Excretion of polybrominated diphenyl ethers and AhR activation in breastmilk among firefighters

Alesia M Jung and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 223–232,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad017>

消防士による被ばくで蓄積された有害物質が母乳を通して排泄されることは潜在的な危険性を示している。我々は、消防への曝露が、排泄された母乳中のポリ臭化ジフェニルエーテル (PBDE) 濃度とアリール炭化水素受容体 (AhR) 活性化を増加させるかどうかを調査した。消防士と非消防士は、消火活動前 (ベースライン) と構造物火災後2、8、24、48、72時間に母乳サンプルを採取した (消防士のみ)。少なくとも90%のサンプルで検出された5つのPBDE分析項目 (BDEs 15、28、47、99、153) は、分析のために合計された。AhR in vitro DR CALUXバイオアッセイでは、母乳抽出物からダイオキシン様化合物の混合物および毒性を評価した。ベースラインのPBDEsとAhRの反応は、消防士と非消防士で比較された。別個の線形混合モデルにより、消防士におけるPBDEsとAhR反応の合計の経時変化を評価し、室内または室外の反応による効果修飾を評価した。ベースラインのPBDE濃度およびAhR反応は、消防士21名と非消防士10名の間で差はなかった。また、火災後の時間経過に伴う消防士間のPBDE濃度の合計やAhR反応に有意な変化はなく、屋内外の反応による変化も見られなかった。PBDEsの総和とAhR反応の経時変化をプロットしたところ、個人差はあるものの、一貫したパターンは見られなかった。現在のところ、この新しい研究結果は、火災に遭遇した後に授乳を控えることを支持するものではありません。しかし、研究の限界と、消防士による曝露から蓄積された有害物質が母乳を通じて排泄される危険性を考慮すると、今後の研究では、消防が母子の健康に影響を与える可能性のある汚染物質や毒性指標をさらに検討すべきである。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

FEATURED

Postnatal administration of S-adenosylmethionine restores developmental AHR activation-induced deficits in CD8+ T-cell function during influenza A virus infection FREE

[Christina M Post](#) and others

発達段階での暴露は、生涯の健康に影響を及ぼす可能性があります。細胞メカニズムの理解が不十分であるため、その悪影響に対処することは困難です。アリール炭化水素受容体 (AHR) は、多くの汚染物質を含む多くの低分子化合物と結合します。環境AHRの代表的なリガンドである2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) への発達期の曝露は、成人した子供のインフルエンザAウイルスに対する適応免疫応答を著しく低下させます。CD8+細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) は、感染症解決の成功に不可欠であり、その生成数と機能の複雑性に依存する。先行研究では、発育期のAHR活性化により、ウイルス特異的CD8+T細胞の数が有意に減少することが示されましたが、その機能への影響はあまり明らかではありません。また、他の研究では、発育期の曝露がCD8+T細胞のDNAメチル化の違いに関連することが示されました。しかし、DNAメチル化の違いがCD8+T細胞の機能変化と因果関係があることを示す実証的な証拠は不足している。本研究では、発育期のAHR活性化がCTL機能に影響を与えるかどうか、また、メチル化の違いが感染症に対するCD8+T細胞応答の低下に寄与するかどうかを確認することを目的とした。発育期のAHR活性化は、CTLの多機能性を著しく低下させ、CD8+T細胞の転写プログラムを変更した。DNAメチル化を増加させるS-アデノシルメチオニン、DNAメチル化を減少させるゼブラリンは、多機能性を回復させ、ウイルス特異的CD8+T細胞数を増加させた。これらの結果は、AHR結合性化学物質への発達期の曝露によって引き起こされるメチル化の低下が、その後の人生における抗ウイルスCD8+ CTL機能の持続的な変化に寄与していることを示唆している。このように、環境化学物質への曝露がもたらす有害な結果は永久に固定されるものではなく、健康増進のための介入戦略への扉を開くものである。

NEUROTOXICOLOGY

FEATURED

Investigations into hydrogen sulfide-induced suppression of neuronal activity *in vivo* and calcium dysregulation *in vitro*

Dong-Suk Kim and others

Toxicological Sciences, Volume 192, Issue 2, April 2023, Pages 247–264,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad022>

高濃度の硫化水素（H₂S）に急性にさらされると、突然死に至り、生存していても神経障害が残る。臨床症状としては、発作、意識消失、呼吸困難などがある。H₂Sによる急性毒性および死亡の基礎となる近接メカニズムは、これまで明確に解明されていない。我々は、脳波、心電図、プレチスモグラフィを用いて、H₂S暴露時の脳、心臓、呼吸の活動を調査した。H₂Sは脳活動を抑制し、呼吸を混乱させた。心臓の活動は比較的影響が少なかった。H₂Sによる脳波抑制にCa²⁺の調節障害が関与しているかどうかを調べるため、蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR-Tetra[®]）を用いて、Fluo-4指示薬を負荷した培養初代皮質神経細胞ネットワークにおける自発的同期Ca²⁺振動のパターンを測定するin vitroリアルタイム迅速処理アセスを開発しました。硫化物>5ppmは、用量依存的に同期カルシウム振動（SCO）パターンを調節しなくなっていた。NMDAおよびAMPA受容体の阻害剤は、H₂SによるSCOの抑制を拡大させた。型電位依存性Ca²⁺チャネルと過渡受容体電位（TRP）チャネルの阻害剤は、H₂SによるSCOの抑制を抑制した。T型電位依存性Ca²⁺チャネル、リアノジン受容体、ナトリウムチャネルの阻害剤は、H₂SによるSCO抑制に測定可能な影響を与えなかった。5ppmを超える硫化物への暴露は、多電極アレイ（MEA）を用いて測定した一次皮質ニューロンの神経電気活動を抑制したが、この効果は非選択的TRPチャネル阻害剤である2-aminoethoxydiphenylborate（2-APB）で前処理すると緩和された。

また、2-APBは硫化物曝露による一次皮質神経細胞死を抑制した。これらの結果は、H₂Sによる急性神経毒性における様々なCa²⁺チャネルの役割の理解を深めるとともに、治療効果が期待できる新規構造物としてTRPチャネルモジュレーターを同定した。

[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](#)

[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](#)

[Institutional account management](#)

[New features](#)

[Rights and permissions](#)

[Get help with access](#)

[Oxford University Press](#)

[Accessibility](#)

[News](#)

[Contact us](#)

[Oxford Languages](#)

Advertising

University of Oxford

Media enquiries

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

[Cookie policy](#)

[Privacy policy](#)

[Legal notice](#)

DeepL translation / AEIC trial