

Browse issues

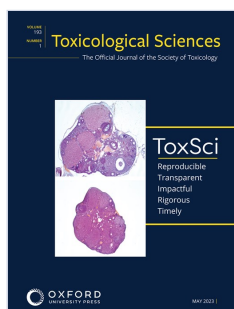
Year

2023

Issue

Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 1–114

[Browse by volume](#)



Volume 193, Issue 1

May 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 193, Issue 1, May 2023

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Updating the biologically based dose–response model for the nasal carcinogenicity of inhaled formaldehyde in the F344 rat 

Rory B Conolly and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 1–17,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad028>

F344ラットによるホルムアルデヒドの慢性吸入は鼻扁平上皮癌（SCC）を引き起こす。この結果は、SCCの用量反応と時間経過データ、機序的エンドポイント、鼻腔線量測定など、よく特徴づけられている。Conollyら（*Toxicol. Sci.* 75, 432–447, 2003）は、これらのリソースを用いて、F344ラットにおけるSCCの生物学的用量反応（BBDR）モデルを開発した。

このモデルは、ヒトにスケールアップされ、いくつかの国際的な規制機関が出した用量反応結論に影響を与えた。しかしUSEPAは、不確実性があるため発がんリスク評価には使用できないと結論づけた。ここでは、再**fined**線量モデリング、ラベリング指標データの改訂解析、吸入ホルムアルデヒド（外因性）と内因性ホルムアルデヒド（**exogF**, **endoF**）の両方がDNA付加体を形成する拡張データセットにより、不確実性に対処した最新のBBDRモデルについて述べる。さらに、**Conolly**ら（同書）が発表されて以来、**4000**匹以上のラットを対象とした全ての**F344**吸入バイオアッセイから得られた対照群を考慮すると、鼻**SCC**の発生はせいぜい**S**匹であることが明らかになっている。この自然発生率の低さから、DNA反応性を介した鼻腔**SCC**形成への**endoF**の寄与の可能性は限られている。さらに、**exogF**も**endoF**もDNA付加体を形成するので、この制約は**exogF**にも当てはまる。従って、改訂BBDRモデルは、高濃度**exogF**の細胞毒性を介して**SCC**形成を促進する。DNA付加体に関連する直接的な変異原性のオプションは、**SCC**の自然発生がないことと一致する付加体変異原性の上限を推定できるようにするために維持されている。これらの更新は、**2003**年モデルの反復的な再**finement**であり、特定されたモデルの不確実性を低減するために、新しいデータと洞察を取り入れたものである。

[View article](#)

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

FEATURED

Profiling mechanisms that drive acute oral toxicity in mammals and its prediction via machine learning FREE

Sanjeeva J Wijeyesakere and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 18–30,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad025>

哺乳類の急性経口毒性を予測するための、機械学習による定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを紹介する。我々は、米国国家毒性プログラムによって編集されたラット急性毒性データベースを用いてモデルをトレーニングした。我々は、新しいプロファイルおよび公表されているプロファイルを使用してデータベースをプロファイルし、高い急性毒性 ($LD_{50} \leq 50 \text{ mg/kg}$; GHS カテゴリー 1 または 2) を駆動する最も確からしいメカニズムを同定した。私たちの QSAR モデルは、化合物に主要なメカニズムを割り当て、続いてランダムフォレスト機械学習モデルを使用して急性経口 LD_{50} を予測します。これらの予測はさらに、トレーニングセット内の物質との構造的およびメカニズム的なリードアクロスに基づいて再フィ。我々のモデルは感度を最適化し、評価化合物の毒性を過小評価する可能性を最小化することを目的としている。このモデルは、高い感度 (GHS 1-2 または GHS 1-3 の化合物に対して、それぞれ 76.1% または 76.6%) と、73.7% 以上のバランス精度を示しています。さらに、まれな作用機序 (MOA) を介して作用する化合物 (アコニターゼ阻害) の毒性を予測する際に、機序的アプローチを実施する有用性を実証した。

(アコニターゼ阻害)。我々の QSAR モデルの機構論的プロファイルとフレームワークは、経路や毒性エンドポイントにとらわれないため、将来的に他のエンドポイントや投与経路への応用が可能である。さらに、急性毒性における代謝クリアランスの潜在的役割の予備的検討も行った。我々の知る限りでは、このフィ、機械学習と MOA 割り当てを組み合わせた急性経口毒性に対する正確なメカニスティック QSAR モデルであると同時に、より高活性な物質の予測不足を最小限に抑えることを目指したものである。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Adolescent exposure to low-dose Δ^9 -tetrahydrocannabinol depletes the ovarian reserve in female mice [Get access](#)

Jinhwan Lim and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 31–47,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad027>

青少年によるカンナビスの使用は広まっているが、卵巣に対するその影響についてはほとんど知られていない。 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は、カンナビノイド受容体 (CBR) を活性化し、条件によってはハイジャックすることによって、その薬理学的効果を発揮する。我々は、思春期にTHCに暴露されると、成人期の卵巣機能にff。思春期前後の雌性C57BL/6NマウスにTHC (5mg/kg) またはそのビヒクルを1日1回腹腔内注射した。一部のマウスには出生後30–33日目からTHCを投与した。(PND) 30–33からTHCを投与し、PND34に卵巣を摘出したマウスと、PND30–43からTHCを投与し、PND70に卵巣を摘出したマウスがいた。思春期にTHCを投与すると、最後の投与から4週間後のPND70で、卵巣の原始卵胞数が50%減少した。THCの投与は原始卵胞の活性化をもたらし、それはPND70まで持続した。THC投与はまた、一次卵胞におけるDNA損傷を引き起こし、始原卵胞および一次卵胞の卵母細胞におけるPUMAタンパク質の発現を増加させた。CB1RとCB2Rの両方が卵巣卵胞の卵母細胞とテカ細胞に発現した。エンドカンナビノイドであるアナンダミドの生成 (N-アシルホスファチジルエタノールアミンホスホリパーゼD) または失活 (脂肪酸アミドヒドロラーゼ) に関与する酵素が卵巣卵胞の顆粒膜細胞および間質細胞に発現していた。CBR1のmRNAレベルは、思春期のTHC曝露後の卵巣で有意に上昇し、少なくとも4週間は上昇傾向が持続した。この結果は、思春期にTHCに暴露された雌マウスは、卵巣内カンナビノイド系の異常な活性化を引き起こし、その結果、成体になってから卵巣予備能が著しく低下する可能性があることを裏付けている。これらのfindingsの、思春期に大麻を頻繁に使用した女性への関連性については、調査が必要である。

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

Long-term exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononyl phthalate, and a mixture of phthalates alters estrous cyclicity and/or impairs gestational index and birth rate in mice Get access

Mary J Laws and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 48–61,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad030>

フタル酸エステルはプラスチック食品容器、医療用プラスチック、パーソナルケア製品に含まれている。しかし、フタル酸エステルの長期暴露が雌の生殖に及ぼす影響については不明である。そこで本研究では、メスマウスの発情周期および生殖能力に対する長期的なフタレート類食餌暴露の影響を調べた。CD-1雌成体マウスに、ビヒクルコントロール（コーン油）、または0.15–1500ppmのフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）、フタル酸ジイソノニル（DiNP）、またはフタル酸エステルの混合物（Mix）を含む飼料を与えた。（DEHP、DiNP、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジエチルを含む混合物）。尿中のフタル酸エステル代謝物の測定から、**firmed effective delivery of phthalates**. フタル酸エステル類を11ヶ月間摂取しても、体重はコントロールと比較してff。DEHPを0.15ppmで3カ月および5カ月間暴露すると、マウスの発情期は増加し、発情期／発情休止期は減少した。発情期/発情休止期はコントロールに比べ減少した。DiNP曝露（0.15–1500ppm）では、コントロールと比較して、発情期または発情/発情期の時間を有意に減少させることはなかった。0.15および1500ppmの混合物を3ヶ月間暴露した場合、コントロールと比較して、マウスの発情期/発情休止期間は減少し、発情期/発情休止期間は増加した。DEHP（0.15–1500ppm）またはMix（0.15–1500ppm）曝露は、対照と比較してff稔性関連指標を改善しなかった。

しかし、1500 ppmのDiNP長期暴露は、対照と比較して妊娠指数と出生率を有意に低下させた。これらのデータは、フタル酸エステル類への慢性的な食餌暴露が発情周期を変化させ、DiNPへの長期暴露がマウスの妊娠指数と出生率を低下させることを示している。

[View article](#)

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Pulmonary and neurological health effects associated with exposure to representative composite manufacturing emissions and corresponding alterations in circulating metabolite profiles Get access

Li Xia and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 62–79,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad029>

CIPP（場所内硬化型配管）技術は、老朽化し損傷した配管を補修するために利用されるようになってきているが、排出ガスによる公衆衛生上の危害が懸念されている。CIPPの施工には、作業現場での新しいプラスチック複合管の製造が含まれ、樹脂材料、硬化方法、作業条件など複数の変動要素が含まれる。我々は、スチレン系複合材製造時の排出ガス（CME）は、非スチレン系CMEと比較して、肺炎症反応や酸化ストレス、神経毒性を引き起こすと仮定している。さらに、これらのCME-毒性学的反応は、性および時間に依存する。この仮説を検証するため、代表的なCMEを実験室のキュアチャンバーを用いて生成し、熱脱離ガスクロマトグラフィー質量分析計と光イオン化検出器を用いて特性評価を行った。スチレンは、滞留、等温硬化、冷却の各段階で放出され、冷却段階でピークに達した。オスおよびメスのC57BL6/Jマウスを用い、空気（コントロール）、非スチレン-CMEs、またはスチレン-CMEsに暴露した1日後および7日後の肺反応および神経毒性の変更を調べた。

血清中のスチレン代謝物は、スチレン-CMEsに曝露したマウスで増加した。代謝および脂質プロファイリングにより、樹脂、時間および性別に依存したCIPP排出に関連する変更が明らかになった。スチレン-CMEsに曝露すると、雌雄ともにリンパ球が流入し

た。 $Tnf\alpha$ 、 $cam1$ 、 $Ccl2$ 、 $Cxcl2$ 、 $Il6$ 、 $Cxcl1$ 、 $Tgf\beta1$ 、 $Tgmt2$ 、 $Hmox1$ などの炎症および酸化ストレスマーカーの発現は、排出ガス暴露後に変更された。肺と神経の毒性マーカーにおけるこれらの変化は、樹脂の種類、性別、時間に依存していた。全体として、本研究は、代表的なCMEにおける樹脂固有の差異と、毒性エンドポイントの変更を示し、複合材料製造工程のより安全な利用を可能にする可能性がある。

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

NEUROTOXICOLOGY

Behavior and brain size of larval zebrafish exposed to environmentally relevant concentrations of beta-methylamino-L-alanine [Get access](#)

Amanda M Reside and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 80–89,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad026>

有害藻類群（HABs）は水中に有毒化合物を放出し、その頻度は世界的に増加している。神経毒である β -メチルアミノ-L-アラニン（BMAA）はHABによって放出され、ヒトの神経変性疾患との関連性から過去20年間注目されてきたが、野生生物への影響はまだほとんど知られていない。本研究では、環境的に適切な濃度のBMAAに慢性的に暴露した場合の、ゼブラフィッシュ（*anio rerio*）の行動と脳の大きさに対する影響を明らかにした。ゼブラフィッシュは、受精後0～5日目（dpf）の間に、0、1、10、100 $\mu\text{g/l}$ の水性BMAAに連続的に曝露された。

5 dpfで、運動量と振動および視覚刺激に対する反応を評価した。行動試験後、幼虫の体と脳の大きさを測定した。0 dpfから5 dpfの間の生存率は、処理間で差がなかった。さらに、BMAA曝露はThigmotaxis、驚愕反応の大きさ、振動による驚愕刺激の繰り返し提示に対する馴化、相対的な脳の大きさには影響しなかった。明条件下で10 g/lのBMAAに曝露した幼虫では、全体的な活動性の中程度の増加が観察されたが、暗条件下ではこの効果は見られなかったことから、視覚処理は慢性的なBMAA曝露によって影響を受けた可能性がある。このように、ゼブラフィッシュの最初の給餌前に環境的に適切な濃度のBMAAに受動的に連続曝露しても、生存や、脳の発達、不安、運動反射を表すために使用される選択された測定値には影響しなかったが、運動に対する限定的な光依存性の影響は、視覚系内の標的神経毒性を示唆している。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Photoaging of polystyrene microspheres causes oxidative alterations to surface physicochemistry and enhances airway epithelial toxicity [Get access](#)

Eliane El Hayek and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 90–102,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad023>

マイクロプラスチックは新たな環境汚染物質であり、人体への影響についての理解には大きな隔たりがある。さらに、環境要因によってプラスチックの化学的性質が変更され、毒性の強さがさらに変化する可能性がある。紫外線（UV）は、空気中に浮遊するマイクロプラスチック微粒子にとって避けられない要因の一つであり、ポリスチレン表面の化学的性質を変化させることが知られている。

実験モデルとして、市販のポリスチレンマイクロスフェアを紫外線照射で5週間エージングした後、A549肺細胞で原粒子と照射微粒子の細胞応答を比較した。光老化は、走査型電子顕微鏡と高分解能X線光電子分光法C 1sスペクトルのフィッティングによって、それぞれ示されたように、照射されたマイクロスフェアの表面形態を変更し、粒子表面近傍の極性基の強度を増加させた。低濃度（1~30 µg/ml）であっても、直径1µmと5µmの光老化マイクロスフェアは、A549細胞において、そのままのマイクロスフェアによるよりも顕著な生物学的応答を示した。ハイコンテンツイメージング分析により、SおよびG2細胞周期の蓄積と形態学的変化が明らかになったが、これらは光老化マイクロスフェアで処理したA549細胞でより顕著であり、さらに照射のサイズ、用量、時間にも影響された。ポリスチレンマイクロスフェアは、線量、光老化、マイクロスフェアのサイズに依存した方法で、創傷治癒アッセイにおいて単層バリア完全性を低下させ、再生を遅らせた。A549細胞では、UV光照射によりポリスチレン微小球の毒性が一般に増強された。マイクロプラスチックの生体適合性に及ぼす風化や環境老化の影響を、サイズ、形状、化学的性質とともに理解することは、さまざまなプラスチックを製品に組み込む上で不可欠な検討事項であろう。

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

FEATURED

Vinyl chloride enhances high-fat diet-induced proteome alterations in the mouse pancreas related to metabolic dysfunction FREE

Yue Ge and others

Toxicological Sciences, Volume 193, Issue 1, May 2023, Pages 103–114,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad024>

膵臓の生理学的プロセスの変性は、様々な代謝異常と関連しており、化学物質や食事などの環境暴露に起因する可能性がある。一般的な工業用有機塩素および環境汚染物質である塩化ビニル

(VC) 環境暴露は、高脂肪食 (HFD) と同時摂取させたマウスの代謝関連表現型を有意に悪化させたが、低脂肪食 (LFD) は悪化させなかったことが報告されている。しかし、この相互作用における膵臓の役割については、特にプロテオミクスレベルではほとんど知られていない。本研究では、LFDまたはHFDを与えたC57BL/6マウスの膵臓組織におけるVC暴露に対するタンパク質の応答を調べるために、糖質・脂質・エネルギー代謝、酸化ストレスと解毒、インスリン分泌と調節、細胞の成長・発達・情報伝達、免疫学的応答と炎症、膵臓疾患と癌のバイオマーカーに関するタンパク質の発現および／またはリン酸化レベルの調査に焦点を当てた。我々は、低濃度のVC吸入と同時に、HFDによって誘導されたマウスの膵臓におけるタンパク質の変性が、食事を介した感受性を示す可能性があることを見出した。これらのプロテオームバイオマーカーは、膵臓が介在する適応的あるいは不利な反応や代謝性疾患に対する感受性をよりよく理解することにつながるかもしれない。

[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](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2023 Society of Toxicology

[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



Copyright © 2023 Oxford University Press

[Privacy policy](#)

[Legal notice](#)

[Cookie policy](#)