

## Browse issues

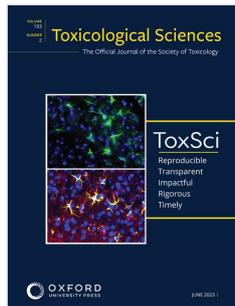
### Year

2023

### Issue

Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 115–243

[Browse by volume](#)



Volume 193, Issue 2

June 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)   [Next >](#)

## Volume 193, Issue 2, June 2023

### FORUM

#### When the weight of evidence does not weigh enough: EFSA's draft scientific opinion on BPA [Get access](#)

Joseph W Zagorski and Norbert E Kaminski

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 115–118,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad034>

2021年11月、欧州食品安全機関（EFSA）は、ビスフェノール A（BPA）暴露と一般に公表された健康転帰に関する科学的意見を発表した。EFSAは、BPA暴露に対して最も影響を受けやすい結果項目は免疫系であると結論づけた。この科学的意見においてEFSAは、証拠の重み付け（weight of evidence）アプローチを用いて、BPA暴露がTH17細胞を介するアトピー性呼吸器疾患（喘鳴、鼻炎、喘息など）の発症を促進する可能性が高いと結論づけた。

ここでは、EFSAの科学的意見草案で提示された分析に対して反対意見を提示し、結論に至るために使用された研究とEFSAのデータ解釈について懸念を提起する。

[View article](#)

## DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

### Triazole fungicides induce adipogenesis and repress osteoblastogenesis in zebrafish [Get access](#)

Savini Thrikawala and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 119–130,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad031>

トリアゾール系抗真菌剤は、農業、獣医学および人体医学で一般的に使用されているアゾール系殺菌剤の主要なグループである。ある種のトリアゾール系抗真菌剤に母親が暴露されると、骨格奇形を含む先天奇形が引き起こされる。我々は、農業で農薬として使用されるトリアゾールもまた、発育中の胚に骨格奇形を引き起こすリスクがあると仮定した。本研究では、一般的に使用されている3種類のトリアゾール、シプロコナゾール、パクロブトラゾール、トリアジメノールの催奇形性をゼブラフィッシュ

(*Danio rerio*) を用いて検討した。トリアゾール系殺菌剤に曝露すると、発育中のゼブラフィッシュ幼生に骨と軟骨の奇形が生じた。シプロコナゾールを用いた全胚トランスクリプトミクスのデータから、この化合物への曝露は骨格形成を抑制する一方で脂肪形成を誘導することが示唆された。この知見を裏付けるように、トリアゾールへの曝露により、選択された骨および軟骨マーカー遺伝子の発現が、定量的PCR法により有意にダウンレギュレートされた。一方、脂肪生成遺伝子の発現はトリアゾールによって上昇した。さらに、3種類のトリアゾールへの曝露は、*in vitro*で3T3-L1前脂肪細胞において脂肪新生と脂肪滴形成を誘導した。ゼブラフィッシュの幼生を用いた*in vivo*では、シプロコナゾールへの曝露は脂質の蓄積を引き起こした。これらの結果は、トリアゾールへの曝露が骨格の発達を犠牲にして脂肪生成を促進することを示唆しており、その結果、トリアゾールは骨から脂肪への転換を促す化学物質群を拡大することになる。

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

## ENDOCRINE TOXICOLOGY

FEATURED

### Weight of evidence for cross-species conservation of androgen receptor-based biological activity FREE

Sara M F Vliet and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 131–145,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad038>

米国環境保護庁の内分泌かく乱物質スクリーニング・プログラム (EDSP) は、アンドロゲン受容体 (AR) が制御する内分泌経路を含む、内分泌経路をかく乱する可能性のある化学物質の評価を任務としている。従来の試験戦略に伴う課題に対処するため、EDSPは、化学物質をより効率的にスクリーニングし、優先順位をつけるための *in vitro* ハイスループットスクリーニングアッセイを検討している。これらのアッセイが、哺乳類以外の動物種における化学物質の相互作用を正確に反映できるかどうかは、依然として不明である。したがって、EDSPの目標は、結果が分類群間でどの程度広く外挿できるかを評価することである。AR調節経路の種を超えた保存性を評価するために、計算機による解析と系統的な文献レビューのアプローチを用いて、既存の *in silico*、*in vitro*、*in vivo* データの包括的な解析を行った。まず、ARの構造的類似性に基づき、585の多様な生物種にわたって分子標的の保存性が評価された。これらの結果から、Rは脊椎動物間で保存されており、ヒトARと相互作用する化学物質に対する感受性も同様であると予測される。*in vitro* および *in vivo* の種を超えた毒性データをまとめるために、を超える発表論文の系統的解析が行われた。*in vitro* のデータを評価した結果、脊椎動物のRでは、感受性の潜在的な違いはあるものの、反応の保存が行われていることが示された。

同様に、*in vivo*のデータは、感受性は異なるかもしれないが、脊椎動物の種間でARシグナル伝達経路が強く保存されていることを示している。全体として、本研究は、生物情報学と既存のデータを利用して、種を超えた外挿のための証拠の重みを構築する枠組みを示し、哺乳類以外の脊椎動物種における危険性の優先順位を決定するために、hARに基づくデータを外挿するための技術的基礎を提供する。

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

## ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

### Pulmonary immune response regulation, genotoxicity, and metabolic reprogramming by menthol- and tobacco-flavored e-cigarette exposures in mice [Get access](#)

Thivanka Muthumalage and Irfan Rahman

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 146–165,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad033>

メンソールとタバコのフレーバーは、電子タバコ (e-cigs) を含むほとんどすべてのタバコ製品で利用可能です。これらのフレーバーは、成分が重複する化学物質の混合物である。異なるメーカーが製造したこれらのフレーバーの毒性比較研究はない。我々は、メンソールとタバコ風味の電子タバコのエアロゾルへの急性曝露が、マウスの肺において炎症、遺伝毒性、代謝反応を誘発するという仮説を立てた。我々は、C57BL/6J (Th1介在性) とBALB/cj (Th2介在性) のマウス系統に暴露することで、ニコチンありとなしの2つのブランドの電子タバコフレーバー (PG/VG、メンソール、タバコ) の炎症反応、遺伝毒性マーカー、代謝に関連した遺伝子とタンパク質の変更について比較した。

ニコチンを含まないA銘柄のメントール暴露は、気管支肺胞洗浄液中の好中球の増加とTリンパ球の流入を引き起こし、有意な免疫抑制を誘導した。一方、ニコチンを含むA銘柄のタバコは、Eotaxin、IL-6、RANTESレベルの上昇を伴うアレルギー性炎症反応を惹起した。銘柄Bはメンソールフレーバー暴露で同様の炎症反応を誘発した。電子タバコに曝露すると、遺伝毒性マーカーが肺組織で有意に増加した。これらの炎症反応および遺伝毒性反応は、メンソールフレーバーによるNLRP3インフラマソームおよびTRPA1の誘導の変更と関連していた。ニコチンは、メンソールおよびタバコフレーバーによって、それぞれサーファクタントタンパク質Dを減少させ、PAI-1を増加させた。炎症経路と代謝経路の遺伝子発現解析の統合により、PI3K/Akt/p70S6k-mTOR軸を介したT細胞における免疫代謝調節が、免疫/アレルギー免疫反応の抑制と関連していることが示された。全体として、本研究は、フレーバー付き電子タバコエアロゾルの比較毒性を示し、ニコチンおよびフレーバーを介した肺毒性反応の潜在的なシグナル伝達経路を解明し、電子タバコ製品の適切な市販前承認のための標準化された毒性試験の必要性を強調した。

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

## MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

### Air pollution and human endogenous retrovirus methylation in the school inner-city asthma intervention study <sup>FREE</sup>

Aalekhya Reddam and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 166–174,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad035>

ヒト内在性レトロウイルス(HERVs)は、一般にDNAメチル化によって抑制されるトランスポザブルゲノムエレメントである。HERVは環境刺激に応答して脱メチル化され、発現することができる。

したがって、環境暴露がHERVメチル化に及ぼす影響を理解するためには、より多くの研究が必要である。大気汚染物質は一般的にグローバルなメチル化低下と関連しており、HERVはヒトゲノムの反復エレメントの8%近くを占めていることから、我々の目的は大気汚染物質曝露とHERVメチル化との関連を調べることであった。この研究では、大気汚染物質/アレルゲン暴露と喘息に対する教室の空気フィルターと学校全体の害虫管理の有効性を評価した。教室で測定された大気汚染物質と、調査によって評価された喘息の転帰の両方が、介入前と介入後に収集された。口蓋ぬぐい液も介入前後に採取し、9つのトランスポザブルゲノムエレメント (HERV-E、-FRD、-K、-L、-R、-W、-9、HRES およびLINE1) のメチル化レベルを測定した。関連する共変量で調整すると、大気汚染物質混合物全体は、より高いHERV-W、より低いHERV-LとLINE1のメチル化と横断的に関連していた。粗いPMはより高いHERV-Kメチル化と、CO<sub>2</sub>はより低いLINE1メチル化と横断的に関連していた。これらの結果は、大気汚染物質への曝露が、喘息児のHERV-WとHERV-Kのメチル化亢進、HERV-LとLINE1のメチル化亢進と関連していることを示唆している。HERVメチル化と考えられる有害な転帰との関連を明らかにするためには、今後の研究が必要である。

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

## NEUROTOXICOLOGY

Exposure to quasi-ultrafine particulate matter accelerates memory impairment and Alzheimer's disease-like neuropathology in the *App*<sup>NL-G-F</sup> knock-in mouse model [Get access](#)

Jason G Kilian and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 175–191,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad036>

粒子状物質（PM）からなる交通関連の大気汚染への暴露は、アルツハイマー病（AD）につながる認知機能の低下と関連している。本研究では、超微粒子PMへの曝露が神経毒性に及ぼす影響と、曝露が病理学的前段階または神経病理学的病態の存在する後期に起こった場合に、野生型（WT）マウスおよびADのノックインマウスモデル（AppNL-c-F/+KI）において、神経細胞喪失とAD様神経病理学的病態をどのように悪化させるかを検討した。

AppNL-c-F/+KIマウスとWTマウスは、カリフォルニア州アーバインで、生後3カ月または9カ月から12週間、地元の大気中の濃縮超微細PMに曝露された。粒子状物質曝露動物には、周囲レベルの8倍まで濃縮された超微細PMが投与され、対照動物は浄化された空気に曝露された。粒子状物質曝露により、前病理学的なAppNL-c-F/+KIマウスでは、アミロイドβ病態、シナプス変性、神経炎症に測定可能な変化を伴わずに、記憶課題に顕著な障害が生じた。

高齢になると、WTマウスもAppNL-c-F/+KIマウスもPMに暴露され、神経細胞の減少とともに著しい記憶障害を示した。AppNL-c-F/+KIマウスでは、アミロイドβの蓄積が増加し、フェリチン陽性のミクログリアやC3陽性のアストロサイトなど、潜在的に有害なグリアの活性化も検出された。このようなグリア活性化は、脳における変性結果のカスケードを促進する可能性がある。我々の結果は、PMへの曝露がいずれの年齢においても認知機能を障害する一方、ADに関連した病態の悪化と神経細胞喪失は、病態の段階、加齢、および／またはグリア活性化の状態に依存する可能性を示唆している。PM曝露によって活性化されるグリア活性化の神経毒性的役割を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

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

---

**Reducing uncertainties in quantitative adverse outcome pathways by analysis of thyroid hormone in the neonatal rat brain** [Get access](#)

Jermaine Ford and others

甲状腺ホルモン (TH) のシグナル伝達を阻害する異種生物は数多く存在する。正常な脳の発達には甲状腺ホルモンの十分な供給が必要であるが、脳の甲状腺ホルモン分泌不全の指標として血清甲状腺ホルモンを用いることは、規制当局にとって重大な不確実性を伴う。THシステムを阻害する化学物質によって誘発される神経発達毒性と、より直接的な因果関係を示すには、最も懸念される標的臓器である脳のTHを測定することである。しかし、脳組織のリン脂質が豊富なマトリックスは、THの抽出と測定に難題をもたらす。われわれは、ラットの脳組織からTHを抽出するための最適化された分析手順について報告し、回収率は80%を超え、T<sub>3</sub>、rT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>の検出限界はそれぞれ0.013、0.033、0.028 ng/gと低かった。陰イオン交換カラムとストリンジェントなカラム洗浄を用いてTHからリン脂質を分離することにより、THの回復が促進された。マトリックスに合わせたキャリブレーション手順を組み込んだ品質管理対策により、多数のサンプルにわたって優れた回復と一貫性が明らかになった。最適化された手順を適用した結果、新生児の脳内T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、rT<sub>3</sub>は、出生日 (生後0日、PN0)、PN2、PN6、PN14において年齢依存的に増加することが明らかになった。これらの年齢における脳内THの性差は観察されず、灌流脳と非灌流脳では同程度のTHレベルであった。胎児および新生児ラットの脳におけるTHを定量するための頑健で信頼性の高い方法の導入は、神経発達に対する甲状腺依存性の化学的干渉の特徴を明らかにするのに役立つであろう。血清をベースとした測定基準に加えて脳をベースとした測定基準を用いることで、甲状腺系を破壊する化学物質が発達中の脳に及ぼす危険性とリスクの評価における不確実性を減らすことができる。

[View article](#)

## ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

### Chronic exposure to a mixture of phthalates shifts the white and brown adipose tissue phenotypes in female mice Get access

Jones B Graceli and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 204–218,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad032>

フタル酸エステル類は消費者製品に使用されている内分泌攪乱化学物質である。フタル酸エステル類は肥満誘発物質であり、代謝機能に影響を及ぼすが、フタル酸エステル混合物に6ヶ月間慢性的に暴露された雌マウスの脂肪組織の表現型が変更されるかどうかは不明である。媒体または混合物への曝露後、白色脂肪組織と褐色脂肪組織（WATとBAT）について、脂肪形成、増殖、血管新生、アポトーシス、酸化ストレス、炎症、コラーゲン沈着マーカーの発現を解析した。混合物はWATの形態を変更し、WATにおける過形成、血管数、BATマーカー（AdipoqおよびFgf2）の発現を増加させた。混合物はWATにおいて炎症マーカーである  $Il1\beta$ 、 $Ccl2$ 、 $Ccl$ の発現を増加させた。混合物はまた、WATにおけるアポトーシス促進因子（ $Bax$ と $Bcl2$ ）と抗アポトーシス因子（ $Bcl2l10$ ）の発現を増加させた。混合物はWATにおいて抗酸化物質cpx1の発現を増加させた。混合物は、脂肪細胞の直径、白色化面積、血管数を増加させることによってBATの形態を変化させ、発熱マーカーである  $cp1$   $Pgargc1a$ 、 $Adrb3$ の発現を減少させた。さらに、この混合物はBATにおいて、脂肪形成マーカー  $Plin1$ と $Cebpa$ の発現を増加させ、肥満細胞数を増加させ、 $Il1\beta$ の発現を増加させた。混合物はまた、BATにおいて抗酸化マーカーcpxと $Nrf2$ 、アポトーシスマーカー $Casp2$ の発現を増加させた。これらのデータを総合すると、フタル酸エステル混合物への慢性暴露は、雌マウスのWATとBATの脂質代謝表現型を変更し、正常な形態に明らかな変化をもたらすことが示された。フタル酸エステル混合物への長期曝露後、WATはBAT様の特徴を示し、BATはWAT様の特徴を示した。

[View article](#)

## REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

### A tiered testing strategy based on *in vitro* phenotypic and transcriptomic data for selecting representative petroleum UVCBs for toxicity evaluation *in vivo*

[Get access](#)

Han-Hsuan Doris Tsai and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 219–233,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad041>

未知または変動組成、複雑な反応生成物および生物学的物質」  
(UVCBsの危険性評価は、その化学組成の把握が困難であるため、規制科学において依然として大きな課題となっている。石油系物質は代表的なUVCBあり、規制当局に提出するためのグループ分けを立証するために、ヒト細胞ベースのデータがこれまで使用されてきた。我々は、表現型データとトランスクリプトームデータを統合することで、グループ代表的なワーストケースの石油系UVCBを選択し、その後の*in vivo*での毒性評価を決定できるのではないかと考えた。ヒトの6種類の細胞（人工多能性幹細胞[iPSC]由来の肝細胞、心筋細胞、神経細胞、内皮細胞、およびMCF7とA375細胞株）で過去に試験された16の製造カテゴリーから141物質から得られたデータを使用した。遺伝子と物質の組み合わせのベンチマーク用量が計算され、トランスクリプトームと表現型由来の出発点(POD)の両方が得られた。関連分析と機械学習を用いて、表現型と転写型のPOD間の関連性を評価し、最も有益な細胞型とアッセイを決定した。

その結果、2種類の細胞-iPSC由来の肝細胞と心筋細胞-が最も有益で保護的なPODを示し、*in vivo*でのさらなる毒性評価のための代表的な石油UVCB選択に利用できる可能性があることがわかった。全体として、UVCB優先順位付けのための新しいアプローチ方法論の使用は広く採用されていないが、本研究では、*in vivo*でのさらなる毒性評価のために、各製造カテゴリーから代表的なワーストケースの石油UVCBを選択するための情報として、iPSC由来の肝細胞および心筋細胞に基づく段階的試験戦略を提案する。

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

## Manganese relative oral bioavailability in electric arc furnace steel slag is influenced by high iron content and low bioaccessibility

Deborah M Proctor and others

*Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 234–243,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad037>

電気炉（EAF）スラグは炭素鋼から生成される岩石状の骨材であり、住宅地盤の被覆材を含む建設資材として使用されている。スラグにはマンガン（Mn）や鉄（Fe）を含む他の金属が豊富に含まれているが、金属は鉱物マトリックスに結合しているため、試験管内での生物学的利用能（BA）は限られている。我々は、食餌中のMnと比較して、EAFスラグ摂取によるMnのRBAを評価するために、F344ラットを用いた相対的生物学的利用能（RBA）試験を実施した。MnとFeは肝臓で、Mnは肺と脳の標的組織である線条体で測定した。各組織のMn濃度は、用量-組織濃度（D-TC）曲線で適合させた。肝臓のMnを用いた線形モデルでは、D-TC関係が最も有意性が高く、RBAは48%であった。肺のD-TC関係は、チャウでは正の傾きを示したが、EAFスラグではわずかに負の傾きを示し、RBAは14%であった。

一方、線条体のD-TCは比較的一定であり、恒常性が維持されていることが裏付けられた。EAFスラグ投与群の肝臓ではFeの増加が観察され、スラグの高Fe含有量によってMnの吸収が阻害されたことが示唆された。肺と線条体のD-TC曲線から、EAFスラグ摂取によるMnの全身への移行は限定的であることが示され、リスク評価のためのRBAは14%であることが支持された。スラグ中のMn濃度は健康ベースのスクリーニングガイドラインと比較して高いが、本研究は、恒常性制御、低BA、高Fe含有量により、EAFスラグ中のMnの偶発的摂取が神経毒性の危険性をもたらす可能性は低いことを支持している。

[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