

Browse issues

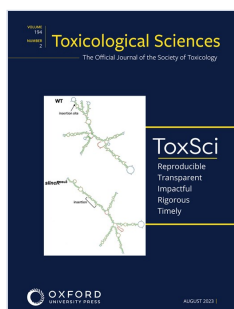
Year

2023

Issue

Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 121–245

[Browse by volume](#)



Volume 194, Issue 2

August 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 194, Issue 2, August 2023

SYSTEMATIC REVIEW

Public health evaluation of PFAS exposures and breastfeeding: a systematic literature review

[Get access](#)

Lydia Hoadley and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 121–137,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad053>

ペルフルオロアルキル物質（PFAS）は、環境中に残留する人工化学物質の一種だ。これらは胎盤を通過して胎児に移行し、母乳を通じて乳児に移行する可能性がある。米國小児科学会は、乳児に母乳を与えることの利点は、ほとんどの場合、環境化学物質による害の潜在的リスクを上回ると勧告している。

しかし、母乳育児を通じて新生児期にPFASに暴露された場合の潜在的な有害性について、化学物質ごとにまとめたものはほとんどない。この系統的レビューでは、ヒトおよび動物実験からの証拠を用いて、授乳によるPFASへの曝露が乳幼児および小児の健康上の有害な転帰と関連するかどうかを調査している。系統的検索により、7つのデータベースから4297件の記録が特定された。このレビューには、9件の動物実験と1件のヒト実験を含む合計37件の論文が含まれ、乳児または仔が母乳を通して曝露されることの健康結果に対する直接的な寄与を測定した。動物実験では、母乳育児によるPFOAへの曝露と、生後早期の体重増加、乳腺の発達、甲状腺ホルモン値の低下との関連についてのエビデンスが得られた。また、母乳育児によるPFOS曝露と、早期体重増加の減少および海馬の細胞変化との関連についても、限られたエビデンスが得られた。これらの結果のいずれがヒトの健康に直接関連するかは不明であり、母乳育児による曝露の健康への悪影響の多くがまだ研究されていない可能性がある。この総説は、科学の現状を文書化し、臨床医が乳児への授乳を推奨する際の指針となるよう、今後の研究の必要性を強調したものである。

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

IN-DEPTH REVIEW

Review of the zebrafish as a model to investigate per- and polyfluoroalkyl substance toxicity

Yvonne Rericha and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 138–152,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad051>

何千種類ものパーフルオロアルキル物質（PFAS）とポリフルオロアルキル物質（PFAS）が存在し、その一部が健康への悪影響を引き起こすという証拠があることから、PFASの毒性をよりよく理解し、この化学物質クラスに対する危険性評価に

において、一度に一種類の化学物質で行うアプローチを超える必要が生じている。ゼブラフィッシュモデルは、PFASの大規模なライブラリーの迅速な評価、単一のin vivo系における化合物の強力な比較、およびライフステージと世代を超えた評価を可能にし、近年のPFAS研究の著しい進歩につながっている。このレビューの焦点は、ゼブラフィッシュモデルを用いて、PFASのトキシコキネティクス、毒性と先端的な有害健康結果、潜在的な作用様式に関する最新の知見を評価することである。査読を受けた文献の多くは、ペルフルオロアルキルスルホン酸やペルフルオロアルキルカルボン酸のような、PFAS構造サブクラスの小さなサブセットに焦点を当ててきた。しかし、より多様なPFAS構造に関する最近のデータにより、懸念される化合物の優先順位付けが可能になりつつある。構造活性比較とゼブラフィッシュにおけるモデリングとオミックス技術の活用は、増え続けるPFASの危険潜在性の理解に大きく貢献しており、将来的にはさらに多くのPFASの理解と予測能力に役立つに違いない。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

A CRISPR–Cas9 mutation in *sox9b* long intergenic noncoding RNA (*slincR*) affects zebrafish development, behavior, and regeneration [Get access](#)

Subham Dasgupta and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 153–166,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad050>

環境化学物質に対する毒性反応を制御するロングノンコーディングRNA (lncRNA) の役割が注目されている。以前、我々の研究室では、アリール炭化水素受容体 (AHR) の複数のリガンドによって活性化されるlncRNA、*sox9b* long intergenic noncoding RNA (*slincR*) を発見した。

本研究では、モデルAHR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) の存在下または非存在下における生物学的機能をよりよく理解するために、CRISPR-Cas9を介したslincRゼブラフィッシュ変異株を設計した。slincRosu3株は、slincR配列内に18bpの挿入があり、予測されるmRNAの二次構造が変化している。毒性学的プロファイリングにより、slincRosu3はTCDDと同等かそれ以上の感受性を示し、形態学および行動学的表現型を示した。特に、未暴露のslincRosu3胚では、代謝経路に障害が見られ、slincRの内因的役割が示唆された。また、slincRosu3胚では、slincRが負に制御することが知られている転写因子sox9bのmRNAレベルが抑制されていた。そこで、sox9bが部分的に制御している軟骨の発生と再生能力を調べた。slincRosu3胚では、TCDDの存在下でも非存在下でも軟骨の発達が阻害された。slincRosu3胚はまた、切断した尾びれの再生能力の欠如を示し、細胞増殖の欠如も伴っていた。要約すると、新規のslincR変異株を用いて、slincRの変異が遺伝子発現と構造発達に広範な影響を内因的に及ぼし、AHR誘導の存在下では限定的ではあるが重大な影響を及ぼし、発生過程におけるslincRの重要性をさらに浮き彫りにすることが示された。

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

ATF6 is a critical regulator of cadmium-mediated apoptosis in spermatocytes [Get access](#)

Sung Woo Lee and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 167–177,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad055>

本研究では、カドミウム曝露による精母細胞の小胞体ストレス応答とアポトーシスのメカニズムを検討した。

カドミウム毒性に対する応答は、3つのunfolded protein response pathwayに属するp50ATF6、ATF4、およびスプライシングXBP1を過剰発現させた精細胞を用いて調べた。カドミウムに対するERストレスとアポトーシス応答は、活性化転写因子6 (ATF6) 経路を介して最も強く刺激された。対照的に、siRNAによるタンパク質の発現阻害は、ストレス条件下でアポトーシスを減少させることができた。マウスを用いたin vivo実験では、精巣におけるp50ATF6のアップレギュレーションが、カドミウム曝露に応答してアポトーシスを増加させることが確認された。さらに、カドミウム毒性におけるERストレスとMAPKの相関を確認したところ、p38 MAPKのリン酸化はp50ATF6によって強く制御されており、p-p38はp50ATF6の活性も媒介した。p-p38はまた、p50ATF6の活性を媒介した。全体として、これらの知見は、カドミウム曝露誘発毒性におけるp38 MAPKおよびp50ATF6の活性を調節することが、不妊症の治療戦略の可能性を示唆するものである。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

Evaluation of *in vitro* rat and human airway epithelial models for acute inhalation toxicity testing

Joanne Wallace and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 178–190,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad058>

現在、急性吸入毒性の評価にはin vivoモデル（主にげっ歯類）が規制当局に認められている。近年、in vivo試験に代わるものとして、in vitroヒト気道上皮モデル（HAEM）を評価するために多大な努力が払われている。本研究では、有害物質に対する反応の潜在的な種間変動に対処するため、利用可能なHAEMであるヒトEpiAirwayと直接比較できるように、器官型in vitroラット気道上皮モデル（RAEM）であるラットEpiAirwayを開発し、特性評価を行った。

ラットとヒトのモデルは、2つの独立した研究室で、14の参照化学物質を用いて評価されました。この参照化学物質は、広範な化学構造と反応性基、および既知の動物およびヒトの急性毒性反応を網羅するように選択され、3回の反復実験が行われました。毒性エンドポイントには、組織の生存率（MTTアッセイ）、上皮バリアの完全性（TEER、経上皮電気抵抗）、組織の形態学（病理組織学）の変化が含まれました。新しく開発されたラット EpiAirwayモデルは、両試験室におけるすべての再現実験において、再現性のある結果をもたらしました。さらに、RAEMとHAEMの毒性反応（IC₂₅で決定）の間には、両試験室で高いレベルの一致が観察され、TEERで分析した場合はR²=0.78と0.88、MTTで分析した場合は両者ともR²=0.92であった。これらの結果は、ラットとヒトの気道上皮組織が化学物質の急性暴露に対して同様の反応を示すことを示している。この新しいin vitro RAEMは、in vivoのラット毒性反応への外挿に役立ち、3Rsプログラムの一環としてのスクリーニングをサポートする。

[View article](#)

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Coupling the H295R with ER α and AR U2OS CALUX assays enables simultaneous testing for estrogenic, anti-androgenic and steroidogenic modalities

Martha S Nikopaschou and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 191–208,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad052>

ステロイド生成調節剤を含む内分泌活性物質が注目されている。in vitro H295Rステロイド生成アッセイ（OECD TG 456）は、この様式を試験するために一般的に使用されている。しかし、現在の検出法では、エストロゲン生合成の変化を捉えられないことが多い。

本研究では、ER α およびAR CALUXバイオアッセイが、より低いホルモン濃度を定量でき、エストロゲンおよびアンドロゲン受容体活性に関する情報を同時に提供できることから、オリジナルのH295Rアッセイの検出系として機能する可能性を検討した。オリジナルのOECDバリデーション試験で得られた物質を用いると、ステロイド生成に関する最低観察影響濃度は、ほとんどが以前に報告されたものと同等であり、エストロゲン生合成に関しては、より低い場合もあった。しかし、これらの物質の多くを、受容体（拮抗）作動薬またはステロイド生成攪乱薬に分類することは困難であった。なぜなら、多くの物質は両方の様式を有しており、その中には、受容体を介する活性がステロイド生成作用を誘発する濃度より低い濃度で同定されたものも含まれていたからである。主導的活性を考慮しない場合、OECD検証試験と比較したH295R-CALUXアッセイの感度は、アンドロゲンに対して0.50、エストロゲン生合成に対して0.78であった。しかし、内分泌活性を同定するために、作用の様式や方向性を考慮せずに、アッセイ結果を組み合わせて再解釈すると、アッセイ感度は1.00に等しくなった。これらの概念実証試験の結果は、内分泌活性物質の同定に本アッセイが非常に有用であることを示しており、さらに貴重な作用機序情報とエストロゲン生合成におけるより小さな変化を検出する能力を有していることから、H295R-CALUX結合アッセイは、意思決定における試料の分析に有望であることが示唆された。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Maternal PBDE exposure disrupts gut microbiome and promotes hepatic proinflammatory signaling in humanized PXR-transgenic mouse offspring over time [Get access](#)

Sarah Kim and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 209–225,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad056>

難分解性環境汚染物質であるポリ臭化ジフェニルエーテル (PBDEs) への発達期の曝露は、糖尿病有病率の上昇と関連している。微生物のトリプトファン代謝産物であるインドール-3-プロピオン酸 (IPA) は、2型糖尿病のリスク低下と低悪性度炎症に関連しており、プレグナンX受容体 (PXR) 活性化因子である。PBDEの発達毒性を変化させるIPAの役割を調べるため、ヒト化PXRトランスジェニック (hPXR-TG) マウスのダムを、媒体、0.1 mg/kgのDE-71 (工業用PBDE混合物)、DE-71 + IPA (20 mg/kg)、またはIPAに、妊娠4週前から泌乳終了まで経口曝露した。子犬は21日齢で離乳させ、IPAの補給は対応する処理群で継続した。生後6ヵ月まで、さまざまな年齢で組織を採取した (各群n = 5)。一般に、母親のDE-71曝露による仔ウシの腸内マイクロバイームへの影響は、時間の経過とともに増幅した。DE-71およびIPAによる肝サイトカインおよび典型的な異種物質感受性転写因子標的遺伝子の制御は、年齢および性別に依存し、DE-71が介在するmRNAは、特定のサイトカイン (Il10、Il12p40、Il1 β [男女とも]、および [オス]) を増加させた。アリール炭化水素受容体 (AhR) 標的遺伝子Cyp1a2の肝mRNAは、生後21日目の母親のDE-71およびDE-71+IPA曝露によって増加したが、腸管Cyp1a1はいずれの曝露および年齢によっても変化しなかった。母親のDE-71曝露は、AhRリガンドとして知られる血清インドールを、年齢および性別に依存して持続的に増加させた。結論として、母親のDE-71曝露は、離乳後のhPXR-TG仔において、腸内細菌異常、トリプトファン微生物代謝異常、PXRシグナルの減弱、AhRシグナルの上昇など、腸-肝臓軸に沿った炎症性シグネチャーを経時的に生じさせたが、これはIPAの補充によって部分的に改善された。

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

EXPOSURE SCIENCES

FEATURED

Refining risk estimates for lead in drinking water based on the impact of genetics and diet on blood lead levels using the Collaborative Cross mouse population FREE

Danila Cuomo and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 226–234,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad054>

血中鉛(Pb)濃度(BLL)は、健康影響との関連を評価するバイオマーカーとして一般的に用いられている。しかし、鉛の悪影響を軽減するための介入策を講じるには、BLLを外部曝露と関連付ける必要がある。さらに、リスク軽減のためには、Pbを蓄積しやすい、より感受性の高い個人を確実に保護する必要がある。Pbの生体内動態における個体間変動を定量化できるデータはほとんどないため、遺伝学的に多様なCollaborative Cross (CC) マウス集団において、遺伝学と食餌がBLLに及ぼす影響を調査した。49系統のCCマウスの雌成体マウスに、標準的なマウス用飼料またはアメリカンダイエットを模倣した飼料を与え、1000ppmのPbを含む水を4週間自由摂取させた。どちらの群においても、系統間のばらつきが観察されたが、アメリカ食を与えたマウスでは、BLLはより大きく、ばらつきが大きかった。重要なことは、アメリカ産飼料を摂取した系統間のBLLのばらつきの程度が、規制基準を設定する際に用いられた既定のばらつき推定値(1.6)よりも大きかった(2.3)ことである。遺伝子解析の結果、BLLの変動に関連する示唆的な食餌関連ハプロタイプが同定されたが、その大部分はPWK/PhJ株によるものであった。本研究は、遺伝的背景、食餌、およびそれらの相互作用に起因するBLLの変動を定量化し、それが飲料水中の鉛に関する現行の規制基準で想定されているよりも大きい可能性があることを観察した。さらに、本研究は、鉛によるヒトの健康リスクを低減することを目的とした適切な公衆衛生介入を確保するために、BLLの個人間変動の特徴を明らかにする必要性を強調している。

[View article](#)

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Mechanistic investigation of liver injury induced by BMS-932481, an experimental γ -secretase modulator Get access

Xiaoliang Zhuo and others

Toxicological Sciences, Volume 194, Issue 2, August 2023, Pages 235–245,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad057>

BMS-32481は、セクレターゼ活性を調節し、アミロイド生成ペプチドをより短く、より少なく生成するように設計されており、酵素の完全阻害に伴う障害を回避できる可能性がある。BMS-32481は、臨床において意図された薬理作用を示したが、予想に反して、用量依存性、曝露依存性、遅発性の発現、および高い肝細胞障害の発生率を特徴とする薬剤性肝障害（DdLd）を反復上行投与試験で引き起こした。BMS-32481の体内動態および毒性発現機序を検討したレトロスペクティブ研究を紹介する。これらには、胆汁管カニュレーションラットを用いたマスバランス試験およびヒト肝細胞を用いた代謝物プロファイリング試験が含まれ、これらにより、酸化的代謝に続いて胆汁性排泄が主な体内動態であることが示された。さらに、肝細胞におけるタンパク質の共有結合が最小であり、生物学的活性化産物が認められなかったことから、毒性学的メカニズムとして考えられる反応性代謝物の形成は除外された。しかしながら、BMS-32481および3つの主要な酸化的代謝物は、*in vitro*で胆汁酸塩輸出ポンプ（BSEf）および多剤耐性蛋白質4（Mhf4）を阻害することが判明した。ヒト血漿中濃度を考慮すると、これらの排出トランスポーターに対するdC50値は、特に高用量コホートにおいて臨床的に意味のある値であった。

試験管内でのヒト肝細胞への積極的な取り込み

は、BMS-932481の肝濃度が血漿中濃度よりもさらに上昇

し、DILIリスクを高める可能性を示唆した。逆

に、BMS-932481を投与した肝細胞におけるミトコンドリア機

能低下の測定値はごくわずかであり、DILIへの寄与は限定的で

あることが示唆された。これらの所見を総合する

と、BMS-932481の反復投与により、BMS-932481およびその

代謝物の肝濃度が高くなり、BSEPおよびMRP4を介した胆汁酸

輸送が阻害され、肝障害の血清バイオマーカーが上昇した可能

性が示唆された。

[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](#)

[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](#)