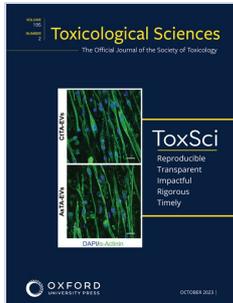


Browse issues

Year

Issue

[Browse by volume](#)



Volume 195, Issue 2

October 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 195, Issue 2, October 2023

TOXPOINT

Is statistical re-evaluation of hemolymphoreticular neoplasms from aspartame studies valid?

Susan A Elmore and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 143–144,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad070>

ラマツィーニ研究所によるアスパルテーム・バイオアッセイの最近の再評価では、血球リンパ球新生物の有意な増加が報告された (Gnudiら、2023)。アスパルテームの安全性は広範に評価されているが、その潜在的な発がん性については、主にラマツィーニ研究所で実施された3つの長期げっ歯類発がん性試験により、懸念が残っている (Elmoreら、2023年)。Gnudiらは、血球リンパ球新生物を分離し、新しい統計的方法論を用いることによって、以前のRamazziniの結論を検証しようとしているが、いくら再評価しても、データと研究自体に内在する欠陥を克服することはできないと断言する。

アスパルテームのバイオアッセイに使用されたラットが、肺気道付近の顕著な炎症を特徴とする肺マイコプラズマ症を発症したことを示す証拠は数多くある (EPA, 2008, 2010; Schoeb et al.) 慢性炎症は、がんを促進すると認識されているため、Ramazzini による研究は、新生物が炎症によって生じたのか、それとも試験品への曝露によって生じたのかを判断できないため、がんリスク評価には役に立たない。さらに、肺由来のリンパ腫と推定される病変は、既存のげっ歯類の病理学的文献では別個の病変として認識されていないため、慢性肺炎の間に発生するリンパ球過形成と区別することは困難であろう (Elmore et al.)

[View article](#)

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Comparison of *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* toxicity benchmarks suggests a role for ToxCast data in ecological hazard assessment Get access

Christopher M Schaupp and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 145–154,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad072>

米国環境保護庁 (EPA) の毒性フォーキャスター (ToxCast) のような大規模な *in vitro* 生物活性データ保管施設は、何千もの化学物質について、一般にアクセス可能な豊富な毒性情報を提供している。これらのデータは、濃度反応モデリングによる POD (point-of-departure) 推定値の算出に利用することができ、生体内影響の下限値、保護推定値として役立つ可能性がある。しかし、これらのデータは主に哺乳類モデルに基づいており、その有用性に関するこれまでの議論は、生態学的リスク評価への応用というよりも、ヒトのハザード評価への統合の可能性に主眼が置かれている。本研究の目的は、(1) 定量的構造活性相関 (QSAR)、(2) ToxCast のカットオフ活性濃度 5 分点 (ACC)、および (3) 下限細胞毒性バースト (LCB) に基づく POD と、生態毒性ナレッジベース (ECOTOX) に編集された *in vivo* POD の分布を比較することであった。649 の化学物質について、ToxCast の ACC5 と ECOTOX の POD の相関は全体的に弱かったが、LCB と ECOTOX、LCB と QSAR、ECOTOX と QSAR に基づく POD の間には有意な相関があった。ある種の化合物はデータセット間で中程度の相関を示したが (例: 抗菌剤/消毒剤)、有機リン系殺虫剤のように相関を示さなかった化合物もあった。当然のことながら、ECOTOX 効果とエンドポイントのタイプ (例えば、先端 vs 生化学的、急性 vs 慢性) に基づいてデータをより正確に分類すると、全体的な関係に大きな影響を与えた。

この研究結果は、化学物質の優先順位付けや生態系への有害性のスクリーニングにおいて、新しいアプローチ方法論から得られたデータの適切な役割を定義するのに役立つ。

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

FEATURED

CTD tetramers: a new online tool that computationally links curated chemicals, genes, phenotypes, and diseases to inform molecular mechanisms for environmental health ^{FREE}

Allan Peter Davis and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 155–168,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad069>

環境暴露と有害エンドポイントに関連する分子メカニズムは不明なことが多く、知識のギャップを反映している。比較トキシコゲノミクスデータベース (CTD)では、CTDから手作業でキュレートされた文献ベースの相互作用を統合して「CGPD-tetramer」を生成するバイオインフォマティクスアプローチを開発しました。ここでは、CTD Tetramersと呼ばれる、新規でユーザーフレンドリーなツールについて説明する。このツールは、キュレーションされた化学物質、遺伝子、表現型、または興味のある疾患について、エビデンスに基づいたCGPD-tetramersを生成する。Tetramersは、化学物質への曝露と疾患とを結びつける未知の基礎メカニズムや中間的な表現型に対する潜在的な解決策を提供する。さらに、複数のテトラマーを組み立てて、化学物質が誘発する疾患経路の詳細な作用機序を構築することもできる。同様に、テトラマーは有害転帰経路 (AOPs) に対する環境の影響を知るのに役立つ。様々な環境化学物質 (例：パーフルオロアルキル物質、ビスフェノールA)、表現型 (例：アポトーシス、精子形成、炎症反応)、疾患 (例：喘息、肥満、男性不妊) の関連するユースケースを用いて、本ツールの有用性を実証する。最後に、AOP有害結果用語を対応するCTD用語にマッピングし、AOP経路をストレス因子、遺伝子、表現型によって補強するのに役立つ四量体を検索したり、潜在的なAOP疾患ネットワーク (肝硬変、前立腺がんなど) を構築したりすることができます。この新しいツールは、CTDで提供される一連のツールの一部として、ユーザーに計算データセットとその裏付けとなるエビデンスを提供し、曝露に関する知識のギャップを埋め、環境衛生に関する検証可能な仮説を立てる可能性があります。

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Antiepileptic drugs are endocrine disruptors for the human fetal testis *ex vivo* [Get access](#)

Laurianne Lesné and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 169–183,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad076>

バルプロ酸 (VPA) は、てんかん、双極性精神疾患、片頭痛の治療薬として最も広く使用されている抗てんかん薬 (AED) である。しかし、VPAの長期投与は、男性生殖系、特に内分泌機能や精子パラメータにいくつかの悪影響を及ぼす。胎児がVPAに胎内曝露されると、男性生殖器官を含むいくつかの先天奇形のリスクが高くなることはよく知られている。カルバマゼピン (CARB) やラモトリギン (LAM) などの後世代のAEDはより安全であると考えられており、現在、出産適齢期のてんかん女性への投与が推奨されている。男性生殖器の異常は、そのほとんどが胎児期の内分泌バランスの乱れに起因することから、われわれは、AEDが精巣の分化を直接的に阻害する可能性があると考えた。そこでわれわれは、VPA、CARB、LAMが精巣のさまざまなタイプの細胞の分化と機能に及ぼす影響を同定し、その特徴を明らかにすること、およびこれらの影響の根底にあるメカニズムを理解することを目的とした。ヒト胎児の第一期精巣の生体外培養を用いて、VPAが複数の内分泌かく乱作用を引き起こすことを示した。AEDもまた、生殖細胞系譜を微妙に変化させた。VPAによる変更のトランスクリプトーム解析は、胎児精巣に対する非常に広範な影響を浮き彫りにした。全体として、我々の結果は、AEDが生体外でヒト胎児の精巣に対して内分泌攪乱物質として作用する可能性があることを示している。このことは、患者において観察されたVPAによる男性生殖器の男性化異常と一致し、またその根底にある可能性が高い。

Exosome-shuttled miR-126 mediates ethanol-induced disruption of neural crest cell-placode cell interaction by targeting SDF1 Get access

Yihong Li and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 184–201,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad068>

胚発生過程において、多能性幹細胞の2つの集団、頭蓋神経堤細胞（NCC）と上鰓プラコード細胞（PC）は、解剖学的に互いに隣接している。NCCとPCの協調的な移動は、頭蓋顔面骨格と脳神経の形態形成に大きな役割を果たしている。エタノールによるNCCsとPCsの機能障害は、胎児性アルコールスペクトラム障害（FASD）に関与する頭蓋顔面骨格と頭蓋神経の欠陥の重要な一因であることが知られている。しかし、エタノールがNCCsとPCsの協調的相互作用をどのように破壊するのかは解明されていなかった。このギャップを埋めるため、我々は、ヒトNCCs（hNCCs）とヒトPCs（hPCs）の相互作用を調べるために、うまく設計された細胞共培養系を確立し、ゼブラフィッシュ胚におけるNCCsとPCsの移動挙動もモニターした。その結果、エタノール暴露は、ゼブラフィッシュ胚と同様に、hNCCs-hPCsの協調的相互作用を破壊することがわかった。エタノール曝露したhNCC由来のエクソソーム（ExoEtOH）でhNCC-hPCを処理すると、エタノールによるhNCC-hPC相互作用の障害を模倣した。また、化学誘引物質であるSDF1が、エタノール処理したhNCCとゼブラフィッシュ胚で発現低下していることが観察された。また、化学誘引物質であるSDF1が、エタノール処理したhPCおよびゼブラフィッシュ胚でダウンレギュレートされることも観察された。一方、ExoEtOH中のmiR-126レベルはコントロールエクソソーム（ExoCon）中のそれよりも有意に高かった。さらに、hNCCからExoEtOHカプセル化されたmiR-126がhPCに移行し、hPCにおけるSDF1発現を抑制できることを検証した。SDF1のノックダウンは、*in vitro*でもゼブラフィッシュ胚でもエタノール誘発異常を再現した。一方、SDF1の過剰発現やmiR-126の阻害は、エタノールによるhNCCs-hPCs相互作用の障害や発生異常を強く救済した。

[View article](#)

FEATURED

Early detection of genotoxic hepatocarcinogens in rats using γ H2AX and Ki-67: prediction by machine learning

Ayano Michiba and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 202–212,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad073>

DNAの直接二本鎖切断は、ヒストンH2タンパク質の変異体であるH2AXのリン酸化をもたらす。リン酸化H2AX (γ H2AX) は、遺伝毒性および肝発癌性の評価における潜在的な指標となる可能性がある。本研究では、 γ H2AXとKi-67を短期反応（化学物質投与後24時間）で検出し、遺伝毒性を有する肝発がん物質（GH）と非GH化学物質を分類した。6週齢のCrl: CD(SD)(SPF)の雄ラット135匹に、11種類のGHと11種類の非GHを含む22種類の化学物質を投与し、24時間後に犠牲にして、 γ H2AXとKi-67で免疫染色した。これらのマーカーの陽性率は、3つの肝ZONE1-3（門脈、小葉、中心静脈領域）で測定された。これらの値を3つの機械学習モデル（Naive Bayes、Random Forest、k-Nearest Neighbor）に入力し、10重クロスバリデーション法を用いてGHと非GHを分類した。11個のGHはすべて、11個中10個のGHはそれぞれ γ H2AXとKi-67レベルの有意な増加を引き起こした（ $P < 0.05$ ）。3つの機械学習モデルのうち、Random Forestが最も良い結果を示した。 γ H2AX染色では感度95.0%（GH投与ラット76/80匹）、特異度90.9%（非GH投与ラット50/55匹）、全体の正解率90.0%、Ki-67標識では感度96.2%（77/80匹）、特異度81.8%（45/55匹）、全体の正解率90.4%でGHが同定された。 γ H2AXとKi-67を用いたRandom Forestモデルは、高い精度で早期のGHを独立して予測することができた。

[View article](#)

Human cell-based *in vitro* systems to assess respiratory toxicity: a case study using silanes

Monita Sharma and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 213–230,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad074>

吸入は、ヒトが物質に暴露される主要な経路である。そのため、確実なリスク評価と管理のために、吸入された化学物質の毒性を正確かつ効率的に予測できる、ヒトに関連したin vitroアプローチの最適化に資源が費やされてきた。本研究では、IN vitro Systems to Predict REspiratory toxicity Initiative（呼吸器毒性を予測するための試験管内システム）-2細胞ベースシステムを用いて、化学物質がヒト呼吸器官への入り口効果を引き起こす能力を予測した。ヒト気管支上皮細胞株（BEAS-2B）とヒト組織再構築モデル

（MucilAir、Epithelix）を、トリエトキシシラン（TES）とトリメトキシシラン（TMS）を蒸気（N₂ガスと混合）として気液界面で暴露した。細胞生存率、細胞毒性、炎症マーカーの分泌を両方の細胞系で評価し、ムシルエア組織については、形態、バリア完全性、繊毛拍動頻度、7日後の回復も調べた。BEAS-2B細胞は、細胞生存率と炎症マーカーに関してより敏感であったのに対し、MucilAir組織では、さらなる細胞効果と時点の評価が可能であった。概念実証として、データはヒト等価濃度の計算にも使用された。化学的特性と既存のデータから予想されるように、シランは両方の系で毒性を示し、TMSはTESよりも一般的に毒性が強かった。全体として、この結果は、これらのin vitro試験系が、ヒトにおける化学物質の吸入暴露後の毒性の可能性を予測するための貴重な情報を提供できることを示している。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Arsenic disrupts extracellular vesicle-mediated signaling in regenerating myofibers [Get access](#)

Zachary Clemens and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 231–245,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad075>

環境中のヒ素への慢性的な曝露は、世界中で何億人もの人々に影響を及ぼす公衆衛生の危機である。

ヒ素は、がん、心血管疾患、肺疾患、神経障害など、多くの病態や疾患の原因となることが知られているが、ヒ素が疾患を促進するメカニズムは未解明のままである。これは、骨格筋の健康が心血管系の健康、全身の恒常性、認知機能の維持に重要な役割を果たしているにもかかわらず、骨格筋機能と代謝に対するヒ素の影響について特に当てはまる。この分野の研究の障壁となっているのは、生物学的に適切なモデルで筋細胞特異的な影響を調べるという課題である。ヒ素やその他の環境汚染物質に対する筋特異的反応のメカニズムを研究する生体外研究では、主に従来の2次元培養モデルを用いるが、これでは筋生理学や筋機能への影響を解明することはできない。そこで我々は、ハイドロゲルマトリックス中で分化した初代マウス筋前駆細胞からなる収縮性3次元筋構築モデルを開発し、ヒ素曝露が骨格筋再生に及ぼす影響を研究した。低用量 (50 nM) のヒ素に曝露した筋構築物は、筋損傷からの回復後、筋力と筋線維径の低下を示した。これらの影響は、筋細胞から放出される細胞外小胞 (EV) を介したパラクリンシグナル伝達の機能障害に起因していた。具体的には、ヒ素に曝露した筋構築物から採取したEVは、ヒ素の直接曝露による筋線維再生抑制効果を再現することがわかった。さらに、ヒ素曝露マウスの筋肉から分離したEVで処理した筋構築物は、筋力が有意に低下した。我々の発見は、筋毒性研究のための新しいモデルを強調し、EVを介した細胞間コミュニケーションの阻害によるヒ素誘発筋機能障害のメカニズムを明らかにした。

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

NEUROTOXICOLOGY

Deletion of *IL-1 β* exacerbates acrylamide-induced neurotoxicity in mice [Get access](#)

Alzahraa Fergany and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 246–256,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad077>

アクリルアミドはヒトおよび実験動物において神経毒である。インターロイキン-1 β (IL-1 β) は炎症性サイトカインであり、あらゆる障害や神経変性病態に対する脳の反応に重要な役割を果たすことが知られている。

本研究の目的は、アクリルアミド誘発神経毒性におけるIL-1 β の役割を調べることである。10週齢の雄性野生型マウスとIL-1 β ノックアウトマウスを3群に分け、アクリルアミドを0、12.5、25 mg/kg体重で28日間経口投与した。その結果、野生型マウスと比較して、アクリルアミドを25 mg/kg体重で曝露したIL-1 β ノックアウトマウスでは、着地開脚試験が有意に増加し、大脳皮質ノルアドレナリン作動性軸索の密度が有意に減少した。25mg/kgのアクリルアミド曝露は、野生型マウスではGclc、Gpx1、Gpx4の皮質遺伝子発現を有意に増加させたが、IL-1 β KOマウスでは減少させた。同じ曝露レベルでは、野生型マウスの小脳では総グルタチオンと酸化グルタチオン（GSSG）が有意に増加したが、IL-1 β KOマウス的小脳では総グルタチオンは変化せず、GSSGは減少した。小脳のマロンジアルデヒドの基礎レベルは、野生型マウスよりもIL-1 β KOマウスの方が高かった。この結果から、IL-1 β は、おそらくグルタチオン合成と過酸化による酸化ストレスの抑制を介して、アクリルアミド誘発の神経毒性からマウスの脳を保護することが示唆された。この予想外の結果は、アクリルアミド誘発神経毒性におけるIL-1 β の保護的役割について新たな知見を与えるものである。

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

Tbx2 knockdown alleviated sevoflurane-induced cognitive disorder and neuron damages in aged rats via suppressing oxidative stress and ferroptosis Get access

Ying Xu and others

Toxicological Sciences, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 257–269,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad071>

セボフルラン麻酔は周術期神経認知障害(PND)の一因であり、この障害は学習と記憶の欠如を特徴とする。海馬ニューロンの発達に関与するT-Box転写因子2 (Tbx2) は、セボフルランに曝露されたラットの海馬で発現が上昇していた。本研究では、セボフルランによる認知障害と海馬ニューロンの損傷におけるTbx2の役割を探ることを目的とした。セボフルラン曝露後、海馬におけるTbx2の発現は上昇し、活性酸素種と過酸化脂質の蓄積、および海馬の神経細胞の損失を伴っていた。In vitroでは、Tbx2をサイレンシングするとセボフルランによって誘導される酸化ストレスとフェロプターシスが抑制されたが、Tbx2の外因性過剰発現はこれらの過程を悪化させた。

重要なことは、**Tbx2**をノックダウンすると、行動指標の上昇から明らかのように、高齢ラットにおけるセボフルラン誘発認知障害が改善したことである。メカニズム的には、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現と、その下流の核内因子である赤血球2関連因子2/ヘムオキシゲナーゼ1（Nrf2/HO-1）シグナルが、**Tbx2**によって抑制された。BDNFの活性化を7,8-ジヒドロキシフラボンで模倣すると、*in vitro*での酸化ストレスとフェロプターシスに対する**Tbx2**過剰発現の影響が軽減されたことから、BDNF/Nrf2/HO-1シグナル伝達が、セボフルラン誘発の認知障害と神経細胞損傷における**Tbx2**の役割を仲介している可能性が示された。まとめると、**Tbx2**は、セボフルランによって引き起こされる酸化ストレスとフェロプターシスを増強することで、神経細胞の損傷に寄与している可能性がある。BDNF/Nrf2/HO-1シグナルは、セボフルラン誘発認知障害における**Tbx2**の役割を媒介する。**Tbx2**のノックダウンはセボフルラン誘発認知障害を改善する。この発見は、PND治療のための新しい知見を提供するものである。

[View article](#)



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)