

Browse issues

Year 2023

Issue Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 141–266

[Browse by volume](#)



Volume 196, Issue 2

December 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 196, Issue 2, December 2023

CONTEMPORARY REVIEW

Inhaled toxicants and pulmonary lipid metabolism: biological consequences and therapeutic interventions FREE

Hannah B Lovins and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 141–151,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad100>

吸入毒物は慢性肺疾患の発症や増悪を促進するが、その生物学的メカニズムはほとんど不明である。吸入毒物への暴露は、環境的、職業的の両面で、肺の炎症と傷害を引き起こす。炎症反応が活性化されると、多価不飽和脂肪酸

(PUFA) が代謝され、エイコサノイドと呼ばれる主に炎症性脂質メディエーターとなり、免疫細胞を傷害部位に動員し、暴露された有害物質を除去するために炎症を持続させる。炎症後、脂質メディエーターのクラススイッチが起こり、PUFAのヒドロキシル化誘導体の代謝が増加する。これらのメディエーターには、モノヒドロキシル化PUFA誘導体や特殊な解決促進脂質メディエーターが含まれ、炎症反応を抑制し、組織を恒常性に戻す解決経路を活性化することにより、炎症解決の積極的なプロセスを開始する。

吸入された毒性物質に暴露されると、これらの炎症促進・修復促進脂質メディエーター経路の合成が変更され、その結果、肺の炎症と傷害が大きくなり、慢性肺疾患の発症リスクが増大する。最近の研究では、毒物によって誘発された肺の炎症と傷害に対する潜在的な治療薬として、PUFAとその代謝産物の補充が利用され始めている。ここでは、肺の炎症と修復における脂質メディエーターに関する現在の理解、および大気汚染暴露後の脂質メディエーター駆動性炎症に対する食事性脂肪酸補給の影響について概説する。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

The frontline of alternatives to animal testing: novel *in vitro* skin model application in drug development and evaluation

Get access

He Zhao and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, **Pages 152–169**,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad093>

FDA近代化法2.0により、非臨床医薬品評価は新たな時代へと突入した。試験管内モデルは広く使用されており、初期の候補薬スクリーニングや前臨床薬効・毒性評価など、現代の医薬品開発・評価において重要な役割を果たしている。規制当局の指導により、また明確に定義された生理学により促進され、新しい*in vitro*皮膚モデルが急速に出現し、代替試験研究において最も先進的な分野となっている。画期的な技術により、実験室で開発されたものから市販されているものまで、多くの*in vitro*皮膚モデルが登場しているが、これらはすべて、皮膚の生理機能や特定の皮膚病態を再現するために、天然の皮膚の構造を模倣して作られたものである。モデル開発において、複雑さ、利用しやすさ、機能、費用対効果のバランスをどのようにとるかは、研究者にとって依然として中心的な課題である。本総説では、既存の*in vitro*皮膚モデルを紹介し、構造の複雑さ、機能的成熟度、スクリーニングのスループットといった異なる次元でそれらを調整し、遺伝毒性、光毒性、皮膚感作性、腐食性／刺激性などの試験を含む、化学物質試験や医薬品開発の範囲内のさまざまなシナリオにおける現在の適用に関する最新情報を提供することを試みる。

全体として、本総説は、将来の医薬品開発・評価におけるモデルの発明、応用、実用化を促進するために、**in vitro**皮膚モデルの一般的な戦略を要約するものである。

[View article](#)

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Interpretable predictive models of genome-wide aryl hydrocarbon receptor-DNA binding reveal tissue-specific binding determinants

David Filipovic and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 170–186,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad094>

アリール炭化水素受容体 (AhR) は、強力な環境汚染物質である2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD) をリガンドとする誘導性転写因子である。リガンドによって活性化されたAhRは、コアモチーフ5'-GCGTG-3'を含むダイオキシン応答エレメント (DRE) でDNAと結合する。しかし、AhRの結合は非常に組織特異的である。アクセス可能なクロマチン中のほとんどのDREはTCDD活性化AhRによって結合されず、複数の組織でアクセス可能なDREは、ある組織では結合され、他の組織では結合されないことがある。このように、AhRは多くの核内レセプターと同様に機能する。AhRは強力なコアモチーフを持つことから、モチーフ中心の結合解析に適している。我々は、MCF-7、GM17212、HepG2細胞、および初代ヒト肝細胞におけるDREのAhR結合状態を予測する、解釈可能な機械学習モデルを開発した。転写因子 (TF)-DNA結合を予測する組織横断モデルは、一般的に性能が低い。しかし、その低い性能の理由は未解明のままである。個々の組織内モデルの結果を解釈し、組織横断的な性能が低いことにつながる特徴を調べることにより、AhR結合と関連する配列およびクロマチンコンテキストパターンを同定した。AhRの結合は、組織特異的なDREフランキングDNA配列と組織特異的な局所クロマチンコンテキストとの複雑な相互作用によって駆動されると結論した。さらに、解釈可能な機械学習モデルが、誘導性TFによるDNA結合について、新規かつ実験的に検証可能なメカニズム的洞察を提供できることを実証した。

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Perfluorooctanoic acid induces transcriptomic alterations in second trimester human cytotrophoblasts [Get access](#)

Hao Chen and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 187–199,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad097>

ポリおよびペルフルオロアルキル化合物（PFAS）は、工業用途や消費者製品に使用される界面活性剤の主要なクラスである。環境への残留性があるためPFASの使用量を減らす努力にもかかわらず、パーフルオロオクタン酸（PFOA）などの化合物はヒトの血液や組織から広く検出されている。PFOAやその他のPFASへの出生前曝露が妊娠の有害な転帰に関連することを裏付ける証拠は増えているが、標的臓器や経路は依然として不明である。マウスやヒトの細胞株を用いた最近の研究では、PFASが胎盤に影響を与え、絨毛芽細胞の機能を損なう可能性が示唆されている。本研究では、培養した妊娠第2期のヒト細胞絨毛芽細胞（CTB）の細胞毒性とトランスクリプトームに対するPFOAの影響を調べた。その結果、PFOAは濃度依存的に、24時間後の生存率を著しく低下させ、細胞死を誘導することがわかった。細胞毒性以下の濃度では、PFOAは脂質代謝や自然免疫応答経路に関連する分子（CR、IFITs、TFSFRを含む数百の遺伝子の発現に影響を与えた。さらに、*in silico*解析から、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体仲介経路などの制御因子が、PFOAに対する反応において特に重要である可能性が示唆された。まとめると、本研究は、PFOAがヒト一次CTBの生存能力および胎盤の機能不全と疾病の原因となりうる遺伝子経路を変性させるという証拠を提供するものである。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Carvedilol impairs bile acid homeostasis in mice: implication for nonalcoholic steatohepatitis

Hana Lastuvkova and others

カルベジロールは、 β アドレナリン受容体拮抗薬として多くの心血管疾患に広く使用されているが、患者において胆汁うっ滞を誘発することがあるが、その機序は不明である。また、カルベジロールは種々の実験的肝障害の発症を予防するが、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対する効果はほとんど不明である。本研究では、C57BL/6雄性マウスを用い、チャウ食または西洋型NASH誘発食を摂取させ、胆汁形成と胆汁酸（BA）代謝に及ぼすカルベジロール（10mg/kg/day p.o.）の影響を検討した。BAを液体クロマトグラフィー質量分析計でプロファイリングし、BA関連酵素、トランスポーターおよび調節因子をウェスタンブロット分析およびqRT-PCRで評価した。チャウ食を与えたマウスでは、カルベジロールはNtcpトランスポーターのダウンレギュレーションを介して肝細胞へのBA取り込みを減少させた結果、BAの血漿中濃度を上昇させた。カルベジロールによる β -アドレナリン受容体-cAMP-Epac1-Ntcp経路の阻害は、この効果の基礎となる転写後機序であると考えられる。対照的に、カルベジロールはNASHに伴うBAのホメオスタシスの悪化を悪化させなかったが、BAのスペクトルをより親水性で毒性の低い α -ムリコール酸とヒヨコール酸にシフトさせた。カルベジロールのこの好ましい効果は、NASHマウスにおける肝脂肪症、炎症、線維化の有意な抑制と関連していた。結論として、我々の結果は、カルベジロールが肝臓での輸送を修飾することによって血漿中のBAを増加させる可能性を示している。さらに、カルベジロールはNASHマウスモデルにおいて、BA蓄積を悪化させることなく有意な肝保護作用を示した。これらのデータは、NASH発症リスクの高い患者におけるカルベジロールの有益な効果を示唆している。

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

NEUROTOXICOLOGY

FEATURED

Low-dose inhalation exposure to trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in rodents

Ashley Adamson and others

トリクロロエチレン（TCE）は世界で最も蔓延している環境汚染物質の一つであり、パーキンソン病（PD）のリスクと関連している。げっ歯類の実験モデルでは、TCEは高用量の摂取でドーパミン作動性ニューロンに選択的に毒性を示すが、TCEは非常に揮発性の毒性物質であり、ヒトが暴露される主な経路は吸入である。TCEは親油性の高い揮発性有機化合物（VOC）であるため、吸入曝露によって脳全体に速やかに拡散し、ヒト集団で観察される曝露条件を再現するために高用量を必要とする肝初回通過代謝を回避することができる。われわれは、TCEの吸入は摂取よりも有意に強力な神経変性を誘発し、蒸気侵入や液体TCEからのオフガス放出といった環境条件をよりよく再現することができる

と仮定した。この目的のために、我々は新しい全身受動暴露吸入チャンバーを開発し、10ヶ月齢の雌雄Lewisラットを8週間にわたって50ppmのTCE（時間加重平均、TWA）または濾過された室内空気（対照）に暴露した。さらに、12ヶ月齢の雌雄C57Bl/6マウスを12週間にわたって100ppm TCE（TWA）または対照群に曝露した。TCEの慢性吸入にさらされたラットとマウスはともに、運動障害と歩行障害だけでなく、黒質線条体ドーパミン作動性ニューロンの著しい変性を示した。TCE曝露はまた、ドーパミン作動性ニューロンにおけるpSer129- α Synの蓄積と、ラットの黒質内でのミクログリアの活性化を誘導した。これらのデータを総合すると、TCE吸入は非常に強力なドーパミン作動性神経変性を引き起こし、PDに関連して観察される神経病理学の一部を再現することが示され、TCE曝露によるPDリスクに影響を及ぼすメカニズムや環境条件についての洞察を得るための将来の基盤となる。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Ovarian antral follicles metabolize imidacloprid *in vitro*

Get access

Vasiliki E Mourikes and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 229–237,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad089>

ネオニコチノイド系殺虫剤は合成ニコチン誘導体であり、無脊椎動物のニコチン受容体には高い親和性を示すが、哺乳類のニコチン受容体には低い親和性を示さない。しかし、最も一般的に使用されているネオニコチノイドであるイミダクロプリド (IMI) は、哺乳類では肝臓で生物活性化され、中間代謝物であるデスニトロ・イミダクロプリドになる。しかし、卵巣など他の組織で IMI を代謝できるかどうかは不明である。そこで本研究では、卵巣側卵胞が IMI を代謝し、生物活性化するという仮説を検証した。CD-1マウスの卵巣から卵胞を摘出し、ジメチルスルホキシドまたはIMI (0.2~200...g/ml) を含む培地で48時間および96時間培養した。培地は液体クロマトグラフィー質量分析に供され、第I相IMI代謝物が検出された。培養物の卵胞を IMI 代謝に関連する代謝酵素の遺伝子発現解析に用いた。すべてのIMI代謝物が48時間と96時間に検出された。酸化されたIMI中間体は培養卵胞の培地から検出されたが、環境対照からは検出されなかった。減少したIMI中間体は、培養卵胞の培地と環境対照から検出された。48時間後、IMIはコントロールと比較して代謝酵素の発現に影響を与えなかった。96時間後、IMIはコントロールと比較してCyp2e1とCyp4f18を誘導した。これらのデータは、マウス卵巣卵胞がIMIを代謝し、IMIが経時的に卵巣Cyp発現を誘導することを示している。

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

Gestational ozone inhalation elicits maternal cardiac dysfunction and transcriptional changes to placental pericytes and endothelial cells Get access

Russell Hunter and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 238–249,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad092>

オゾン (O₃) は、大気質基準を最も頻繁に超過する基準大気汚染物質である。O₃の吸入は、肺の炎症を引き起こし、その結果、内皮機能障害を含む全身の健康に影響を及ぼすことが知られている。疫学データは、妊娠中の大気汚染物質への曝露が、低出生体重児、子宮内発育不全、子癇前症、早産などの妊娠合併症と相関することを示している。大気汚染が妊娠合併症を促進または悪化させるメカニズムについては、まだ十分に解明されていない。

本研究では、妊娠中のO₃曝露が母体の心血管系機能と胎盤の発達にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。妊娠マウスを妊娠日（GD）10.5に1PPMのO₃または偽フィルター付き空気（FA）に4時間暴露し、GD18.5に心エコー検査で心機能を評価した。心エコー検査により、母体が曝露されたダムでは母体の脳卒中容積と駆出率が有意に減少していることが明らかになった。母体のO₃曝露が母体と胎児の境界に与える影響を調べるため、胎盤を単一細胞RNA配列解析によって分析した。妊娠中期のO₃曝露は、対照と比較して4021の転写産物の有意な発現差をもたらし、周皮細胞が最も大きな転写調節を示した。パスウェイ解析の結果、曝露後に細胞外マトリックスの構成が有意に変更されることが同定され、絨毛細胞、周皮細胞、内皮細胞で最も大きな変更が見られた。本研究は、環境有害物質の吸入によって変更される可能性のある妊娠中の分子プロセスについての洞察を提供するものである。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

A mode of action-based probabilistic framework of dose-response assessment for nonmutagenic liver carcinogens: a case study of PCB-126 

Yun Zhou and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 250–260,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad091>

用量反応評価の主な機能は、化学物質のリスク評価を支援するために、対象集団における「安全な」線量を推定することである。通常、「安全な」線量は、出発点（POD）の導出と低用量外挿という2段階の手順に基づいて、がん影響と非がん影響について異なる方法で算出される。しかし、現行の用量反応評価の枠組みは、作用機序（MOA）の情報を統合することなく、二項対立的な戦略であるとの批判がある。本研究の目的は、これまでの研究に基づき、発がん性を有する化学物質のリスクを推定するための用量反応モデリングプロセスにおいて、生物学的経路を定量的に統合するMOAベースの確率論的用量反応フレームワークを開発することである。

3,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニル(PCB-126)を例示し、我々の提案するアプローチを実証した。新しいモデリングの枠組みには、(1)重要定量性事象(KQE)の同定と抽出、(2)必須用量の計算、(3)MOAに基づくPODの導出、(4)MOAに基づく確率的参照用量(RfD)の推定を含む4つの主要なステップがあった。報告されているPODおよび従来のRfDと比較して、我々のアプローチから得られたMOAベースの推定値は同等であり、妥当であった。本アプローチの重要な特徴の一つは、低線量域を含む連続的な線量の線量反応関係を構築するために全体的なMOA情報を用いたことである。一方、不確実性と変動性を確率論的に調整することにより、MOAに基づく確率論的RfDは、特定の割合の集団に対する健康保護について有用な知見を提供することができる。さらに、提案された枠組みは、非変異原性発がん物質以外の様々な種類の化学物質の評価に一般化できる重要な可能性を有しており、現在の化学物質のリスク評価を改善するための有用性が強調された。

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

CORRECTIONS

Correction to: 1,2-Dichloroethane Induces Reproductive Toxicity Mediated by the CREM/CREB Signaling Pathway in Male NIH Swiss Mice FREE

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Pages 261–262,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad095>

これは訂正である：張亜廷、李国梁、中益洲、黄満奇、呉潔婷、鄭潔偉、栄維峰、曾麗海、肖殷、呂鳳栄、謝志偉、徐丹丹、范其明、賈曉輝、王頂、胡乾生、Wen Chen, Qing Wang, Zhenlie Huang, 1,2-Dichloroethane Induces Reproductive Toxicity Mediated by the CREM/CREB Signaling Pathway in Male NIH Swiss Mice, *Toxicological Sciences*, Volume 160, Issue 2, Dec 1; 2017, ページ 299–314, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx182>.

原文では、図2に誤りがあり、図2Lと2Oが同一であることが判明した。図2Lを700 mg/m³ 1,2-ジクロロエタン1週間曝露群における精巣上体の病理学的検査の代表的な画像に置き換えることにより、この誤りを訂正したい。

この訂正は、論文に示された全体的な所見や結論に大きな影響を与えるものではないことを強調しておきたい。この誤りが混乱を招いたことをお詫び申し上げますとともに、ご理解を賜りますようお願い申し上げます。

[View article](#)

Correction to: Reducing uncertainties in quantitative adverse outcome pathways by analysis of thyroid hormone in the neonatal rat brain FREE

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Page 263,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad111>

This is a correction to:

Jermaine Ford, Cal Riutta, Patricia A Kosian, Katherine O'Shaughnessy, Mary Gilbert, Reducing uncertainties in quantitative adverse outcome pathways by analysis of thyroid hormone in the neonatal rat brain, *Toxicological Sciences*, Volume 193, Issue 2, June 2023, Pages 192–203, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad040>

In the originally published version of this manuscript, the following error appear:

Author, Katherine O'Shaughnessy's surname was misspelled – it was missing an “n”

Figure 5A – there is a missing y-axis label and the variability estimates on this plot are standard deviation (not specified due to the missing axis label). All other plots in the paper use Standard Error.

Figure 5B–5C – data plotted were erroneously selected from an incomplete dataset based on n=5/dose group. The statistics reported are based on n=5–7/dose group. The corrected plot changes very little in the display and the interpretation and conclusions of the findings (all negative – no effect of sex; no effect of perfusion method) all remain the same. This correction is primarily necessary to shore up the sample

sizes with the ANOVA results reported on Page 8 and the Scientific Inventory EPA supplies for free access to all published data.

[View article](#)

Correction to: From Classical Toxicology to Tox21: Some Critical Conceptual and Technological Advances in the Molecular Understanding of the Toxic Response Beginning From the Last Quarter of the 20th Century ^{FREE}

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Page 264,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad106>

This is a correction to: Supratim Choudhuri, Geoffrey W Patton, Ronald F Chanderbhan, Antonia Mattia, Curtis D Klaassen, From Classical Toxicology to Tox21: Some Critical Conceptual and Technological Advances in the Molecular Understanding of the Toxic Response Beginning From the Last Quarter of the 20th Century, *Toxicological Sciences*, Volume 161, Issue 1, January 2018, Pages 5–22, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx186>

In the originally published online version of this manuscript, the author Geoffrey W Patton was given the wrong affiliation. Instead of “Department of Environmental and Occupational Health Sciences, School of Public Health, University of Washington, Seattle, Washington” this affiliation should have read “Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration, College Park, Maryland”. The PDF version of the article displayed the correct information.

This error has been corrected online. The publisher apologizes for any inconvenience.

[View article](#)

Correction to: Role of Nrf2 in 1,2-dichloropropane–induced cell proliferation and DNA damage in the mouse liver ^{FREE}

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Page 265,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad110>

This is a correction to: Yusuke Kimura, Frederick Adams Ekuban, Cai Zong, Shigeyuki Sugie, Xiao Zhang, Ken Itoh, Masayuki Yamamoto, Sahoko Ichihara, Seiichiroh Ohsako, Gaku Ichihara, Role of Nrf2 in 1,2-dichloropropane-induced cell proliferation and DNA damage in the mouse liver, *Toxicological Sciences*, Volume 195, Issue 1, September 2023, Pages 28–41, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad059>

In the originally published version of this manuscript, there was a typographical error in the name of the ninth author, which should read: “Seiichiroh Ohsako” instead of: “Seiichiro Ohsako”. There was also an error in the affiliation of the same. This should read “Laboratory of Environmental Health Science, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8654, Japan” instead of: “Department of Environmental and Preventive Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8654, Japan”.

These errors have been corrected in the article.

[View article](#)

Correction to: Deletion of *IL-1 β* exacerbates acrylamide-induced neurotoxicity in mice FREE

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 2, December 2023, Page 266,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad109>

This is a correction to: Alzahraa Fergany, Cai Zong, Frederick Adams Ekuban, Aina Suzuki, Yusuke Kimura, Sahoko Ichihara, Yoichiro Iwakura, Gaku Ichihara, Deletion of *IL-1 β* exacerbates acrylamide-induced neurotoxicity in mice, *Toxicological Sciences*, Volume 195, Issue 2, October 2023, Pages 246–256,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad077>

In the originally published version of this manuscript, there was an error in the Abstract, the second part of the sixth sentence. This should read: “[...] but did not change total glutathione and decreased GSSG in the cerebellum of *IL-1 β* KO mice.” instead of: “[...] but neither changed total glutathione nor decreased GSSG in the cerebellum of *IL-1 β* KO mice.”

This error has been corrected in the article.

[View article](#)



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)

DeepL translation / AEIC trial