

Browse issues

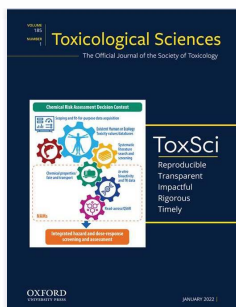
Year

2022

Issue

Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 1–117

[Browse by volume](#)



Volume 185, Issue 1

January 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 185, Issue 1, January 2022

FORUM

Advances in Assessing Hazard and Risk to Emerging Threats and Emergency Response: Comparing and Contrasting Efforts of 3 Federal Agencies [Get access](#)

[Moiz M Mumtaz](#), [Rich A Nickle](#), [Jason C Lambert](#), [Mark S Johnson](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 1–9,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab126>

[Abstract](#) ▲

連邦法では、化学物質による緊急事態から人々を保護し、被災地からの避難、清掃、再入居のためのガイダンスを提供する権限をいくつかの機関に与えています。権限を与えられた各連邦機関は、管理者、公衆衛生当局者、規制当局者に、化学物質の緊急事態に伴う潜在的な危険性とリスクを迅速に評価するためのプログラムを開発しました。

緊急時の対応は、曝露シナリオ、経路、時間的な考慮事項、および存在する物質によって異なる。従来の化学物質の評価や毒性値の算出には時間がかかり、通常、大量のヒトの疫学データや実験動物データが必要でした。健康影響を迅速に評価する必要がある場合、既存の毒性データにin vitro（新しい代替毒性試験法）データを追加する統合的な計算機アプローチが、迅速で証拠に基づく解決策を提供することができます。その際、文献検索、ハザード、用量反応、物理化学、環境運命、輸送特性データ、in vitro細胞生物活性試験、トキシコゲノミクスなど、複数のデータの流を使用することができます。毒性学の分野では、観察科学から予測科学への転換に伴い、この手法の利用が増加しつつあります。課題は、この手法を用いて客観的かつ透明性のある毒性値を導き出し、人の健康と環境を守ることです。ここでは、化学物質の緊急時に迅速なリスク評価を行うために、統一的、並列的、相互補完的に取り組んでいる例と取り組みを紹介します。

[View article](#)

BIOMARKERS

FEATURED

Blood Neurofilament Light Chain as a Potential Biomarker for Central and Peripheral Nervous Toxicity in Rats 📌

Tomoya Sano, Yasushi Masuda, Hironobu Yasuno, Tadahiro Shinozawa, Takeshi Watanabe ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 10–18,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab122>

Abstract ▲

神経毒性は、非臨床医薬品開発における主要な懸念事項である。しかし、神経毒性を評価するための標準化された普遍的な液中バイオマーカーは不足している。

しかし、神経毒性を評価するための標準的な体液バイオマーカーはまだ見つかっていない。そこで、中枢神経系毒性物質（trimethyltin [TMT, 10 mg/kg po, single dose], カイニン酸 [KA, 12 mg/kg sc, single dose], MK-801[1 mg/kg sc, single dose]）および末梢神経系毒性物質（ピリドキシン, 1200 mg/kg/day, 3 days）を Sprague Dawley ラットで処理し、脳脊髄液および血清レベルの変化を調査した。動物は投与後1日目（2日目）、3日目（4日目）、または7日目（8日目）に安楽死させた。TMTおよびKA投与群では、2, 4, 8日目に血清NfLの上昇が認められ、脳の神経細胞死が示唆された。MK-801投与群では、いずれの時点でも血清およびCSFのNfL濃度に変化はなく、脳の病理組織学的変化も認められなかった。ピリドキシン投与群では、2日目に後根神経節が色分解し、4日目に末梢神経線維が変性し、さらに、血清NfLが増加した。NfLの血清およびCSFレベルとTMTおよびKAによる脳病変との間には強い相関が認められ、NfLが中枢神経系毒性の検出に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。さらに、PNSの変化は、血清 NfL レベルと相関があった。したがって、血清 NfL は、ラットの中枢神経系および末梢神経系の両方の毒性を検出するための有用な末梢性バイオマーカーとなり得る。

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

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

CoQ10 Promotes Resolution of Necrosis and Liver Regeneration After Acetaminophen-Induced Liver Injury [Get access](#)

[Shen Chen, Yi Tang, Wanjun Fang, Taiping He, Xu Chen ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 19–27,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab123>

[Abstract](#) ▲

ミトコンドリア呼吸鎖の電子輸送体として働くコエンザイム

Q10 (CoQ10) は、肝疾患に対して多くの有益な作用を有しています。我々はこれまでの研究で、CoQ10がアセトアミノフェン (APAP) 誘発の急性肝障害 (ALI) を減弱させることを発見している。しかし、APAP過量投与の後期にもCoQ10投与が有効であるかどうかは、まだ不明である。本研究では、APAP 過量投与後期における CoQ10 の有効性を検証することを目的とした。C57BL/6J マウスに APAP を腹腔内投与し、肝障害を誘発させた。APAP 投与後 16 時間に CoQ10 (5 mg/kg) をマウスに投与した。その結果、APAP 過量投与後16時間のCoQ10投与は、活性酸素生成遺伝子や消去遺伝子の発現には影響を及ぼさなかったが、APAP誘発ALI後の肝細胞の壊死を有意に減少させることが明らかとなった。さらに、CoQ10 は APAP 過剰投与肝における MerTK+ マクロファージの集積を増加させ、MerTK シグナルを阻害することにより CoQ10 処置による肝壊死に対する保護作用が一部損なわれた。CoQ10 は肝細胞の増殖も著しく促進した (APAP 投与マウス肝切片における 5-bromodeoxyuridine 組込みの増加)。さらに、CoQ10 投与は APAP 過剰投与マウスの肝 Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) および Cyclin D1 の発現を増加させ、 β -catenin シグナルの活性化を促進させた。結論として、これらのデータは、CoQ10投与がAPAP誘発ALIの後期においても有効であり、ALI後の壊死の解消と肝再生を促進する証拠を提供するものである。

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

Pre-Exposure to TiO₂-NPs Aggravates Alcohol-Related Liver Injury by Inducing Intestinal Barrier Damage in Mice Get access

[Shanji Liu, Yu Zhao, Yingxia Liu, Yizhou Tang, Xiaowei Xu ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 28–37,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab127>

Abstract ▲

二酸化チタンナノ粒子 (TiO₂-NP) の幅広い用途と環境中への放出機会の増加は、これらの物質が人に害を与える可能性を増大させることは間違いありません。TiO₂-NPsへの事前曝露が疾患発症に及ぼす影響に関する研究はほとんどない。この研究の目的は、28日間のTiO₂-NPs (20および200 mg/kg) への事前曝露が、マウスのアルコール関連肝障害の発生を悪化させるかどうかを評価することであった。その結果、200 mg/kgのTiO₂-NPsの経口投与は、肝機能パラメータにわずかな変化を引き起こすだけで、腸の炎症を誘発し、腸のバリアの完全性を破壊する可能性があることが示された。その後のアルコール介入後、TiO₂-NPs (200 mg/kg) 前投与は、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総グリセロール、総コレステロールの著しい増加、肝臓の脂肪化と炎症などのアルコール関連肝損傷を悪化させることが判明した。さらに、高用量のTiO₂-NPsに曝露したマウスでは、アルコールが腸の透過性を高め、タイトジャンクションタンパク質の発現を低下させ、それによってより多くのリポ多糖の肝臓への移行を誘発し、最終的により深刻な肝炎を引き起こしていることが明らかにされました。本研究は、TiO₂-NPsの高用量 (200 mg/kgまで) 予備曝露がアルコール性肝疾患の発症を促進する可能性があることを強調するものである。さらに、本研究は、NPの安全性評価に関する新たな知見を提供するものである。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Ozone Responsive Gene Expression as a Model for Describing Repeat Exposure Response Trajectories and Interindividual Toxicodynamic Variability *In Vitro* [Get access](#)

Emma C Bowers, Elizabeth M Martin, Annie M Jarabek, David S Morgan, Hannah J Smith ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 38–49,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab128>

Abstract ▲

化学物質や材料の吸入暴露は、世界中の日常生活のいたるところで行われています。何千種類もの化学物質や、さらに膨大な数の曝露シナリオ（例えば反復曝露）について、単回曝露と反復曝露の両方から潜在的な有害影響を評価する必要がある。この課題に対応するためには、in vitro の新しいアプローチ手法（NAM）の開発と利用が必要である。しかし、リスク評価における NAM の展開には、（1）特に反復曝露条件下での長期事象への軌道に関して、急性期試験でどのような頂点の結果が得られるかを特徴付けることと、（2）感受性および脆弱な集団に関する考察に役立つ個人間変動の捕捉という 2 つの大きな課題が存在する。これらの疑問に答えるため、我々は、モデル酸化剤でありユビキタス環境化学物質であるオゾン（O₃）に曝露した初代ヒト気管支上皮細胞気液界面モデルを使用した。その結果、O₃による炎症性遺伝子誘導は、繰り返し暴露されることで減弱することが明らかとなった。さらに、我々は25人のユニークなドナーの集団において、インターロイキン（IL）-8、IL-6、ヘムオキシゲナーゼ1、シクロオキシゲナーゼ2の転写物の誘導がそれぞれ10.1、10.3、14.2、7倍であることを確認した。IL-8、IL-6、HMOX1、およびシクロオキシゲナーゼ2 転写物誘導における 2 倍の変化を同定するために、同様の in vitro 研究で有意に力を発揮するには、それぞれ 27、24、299、および 13 ドナーが必要となることを示すサンプルサイズの推定値を算出し、in vitro 研究のヒト集団内の変動を反映する不確かさ要因の考察に役立てた。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

FEATURED

Associations Between Residential Exposure to Volatile Organic Compounds and Liver Injury Markers FREE

Banrida Wahlang, Tyler C Gripshover, Hong Gao, Tatiana Krivokhizhina, Rachel J Keith ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 50–63,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab119>

Abstract ▲

揮発性有機化合物（VOC）への職業的暴露は、脂肪肝炎や肝臓癌を含む多くの健康合併症と関連している。しかし、環境・住居でのVOC曝露が肝臓の健康や機能に及ぼす潜在的な影響についてはほとんど知られていない。この知識のギャップに対処するため、本研究の目的は、地域住民におけるVOCと肝損傷バイオマーカーとの関連性を調査することである。被験者はルイビル市の6つの地域から集められ、インフォームドコンセントが得られた。曝露バイオマーカーは、12種類の親VOCに対応する16種類のクレアチニン調整尿中代謝物である。血清学的疾患バイオマーカーとしては、サイトカインテレン18（K18 M65およびM30）、肝酵素、直接ビリルビンを測定した。曝露量と疾患バイオマーカーとの関連は、一般化線形モデルを用いて評価した。喫煙の有無は、尿中コチニン値で確認した。対象者は女性約60%、男性約40%、白人が78%を占め、非喫煙者（ $n = 413$ ）が喫煙者（ $n = 250$ ）より多かった。非喫煙者に比べて、男性（45%）および黒人（26%）が喫煙者である割合が高かった。全人口において、アクロレイン、アクリロニトリル、アクリルアミド、1,3-ブタジエン、クロトンアルデヒド、スチレン、キシレンの代謝物はアルカリフォスファターゼと正の相関があった。これらの関連は、クロトンアルデヒドを除いて喫煙者でも持続し、N,N-ジメチルホルムアミドとプロピレンオキシドの代謝物が加わった。

K18 M30では正の相関は認められなかったが、ベンゼン代謝物は喫煙の有無にかかわらず、ビリルビンと正の相関を示した。以上のことから、特定の VOCs が肝損傷バイオマーカーと正の相関を示すことが明らかになった。これらの知見は、より良いリスク評価と肝疾患に脆弱な集団の特定を可能にするであろう。

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

Chronic Benzene Exposure Aggravates Pressure Overload-Induced Cardiac Dysfunction [Get access](#)

Igor N Zelko, Sujith Dassanayaka, Marina V Malovichko, Caitlin M Howard, Lauren F Garrett ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 64–76,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab125>

Abstract ▲

ベンゼンは、家庭用品や石油化学製品、タバコの煙などに多く含まれるコビキタスな環境汚染物質である。ベンゼンは、ヒトおよび実験動物においてよく知られた発癌性物質であるが、ベンゼンの心血管系への毒性についてはほとんど知られていない。最近の集団ベースの研究では、ベンゼンへの曝露は心不全のリスク上昇と関連することが示されている。しかし、ベンゼン曝露が心不全を誘発・増悪させるのに十分であるかどうかは不明である。我々は、C57BL/6J雄マウスにおいて、ベンゼン（50ppm、6時間/日、5日/週、6週間）または高効率微粒子吸着フィルター付き空気曝露が、横大動脈収縮（TAC）誘発圧力過負荷に及ぼす影響について検討した。その結果、ベンゼン曝露は、Sham群では心機能に影響を及ぼさなかったが、TAC/Air曝露マウスと比較して、分数短縮率および駆出率の有意な減少によって示されるように、心機能を著しく低下させることが明らかとなった。TAC/ベンゼン曝露マウスの心臓組織のRNA-seq解析では、接着分子、細胞間接着、炎症、ストレス反応に関連するいくつかの遺伝子が有意に増加した。

特に、好中球が我々の偏りのない解析に関与していた。実際、TAC/ベンゼン曝露により、CD11b+/S100A8+/ミエロペルオキシダーゼ+陽性の好中球が心臓に3倍浸潤することが免疫蛍光法による研究で示された。In vitroでは、ベンゼン代謝物、ヒドロキノン、カテコールは、心臓微小血管内皮細胞のP-セレクチンの発現を5倍誘導し、これらの内皮細胞への好中球の接着を1.5-2倍増加させる。ベンゼン代謝物による好中球の内皮細胞への接着は、抗P-セレクチン抗体により減弱された。これらのデータから、ベンゼンは内皮の活性化と好中球の動員を促進することにより、心不全を悪化させることが示唆された。

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

EXPOSURE SCIENCES

Targeted and Nontargeted Detection and Characterization of Trace Organic Chemicals in Human Serum and Plasma Using QuEChERS Extraction Get access

Katherine E Manz, Kyle Yamada, Lukas Scheidl, Michele A La Merrill, Lars Lind ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 77–88,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab121>

Abstract ▲

人間はさまざまな有機化学物質にさらされています。生体試料中の難分解性有機汚染物質や微量有機汚染物質の定量には、ガスクロマトグラフ質量分析によるターゲット法が限定的に用いられているが、ノンターゲット高分解能質量分析（HRMS）法は、より広範囲にヒトのエクスポソームを評価することが可能である。

我々は、HRMSを用いた微量有機汚染物質のターゲットおよびノンターゲット分析のためのQuEChERS抽出法を紹介し、この方法を従来のカートリッジベースの固相抽出法（SPE）と比較しました。基準血清およびスパイク血清サンプルを用いたバリデーションに続き、このメソッドを Prospective

investigation of Obesity, Energy, and Metabolism (POEM) 研究の血漿サンプル (n = 75) に適用しました。ターゲット分析を用いて44の分析物を定量化し、ノンターゲットアプローチを用いて6247のピークを検出した。スパイクされた血清サンプルに対してQuEChERS法を用いて90%以上のターゲット分析対象物を回収することができた。ノンターゲット分析では、84%のピークがメソッドの検出限界を超え、面積カウントはQuEChERSメソッドで最大 3.0×10^5 倍となりました。ターゲット化合物のうち、88%はノンターゲット分析でも同定されました。EPA の CompTox Dashboard を使用して、ID を割り当てられた 4212 の化学物質を分類したところ、1076 の化学物質が少なくとも 1 つのリストで見つかりました。最も多くの化学物質が含まれるカテゴリーは、"アンドロゲンまたはエストロゲン受容体活性" でした。この結果は、QuEChERS 技術が生物試料中の微量有機汚染物質の標的および非標的分析に適していることを示しています。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

An Afucosylated Anti-CD32b Monoclonal Antibody Induced Platelet-Mediated Adverse Events in a Human Fc γ Receptor Transgenic Mouse Model and Its Potential Human Translatability [Get access](#)

[Babette Wolf](#), [Valentina Jeliaskova-Mecheva](#), [Alberto Del Rio-Espinola](#), [Julie Boisclair](#), [Dana Walker](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 89–104,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab124>

[Abstract](#) ▲

アフコシル化抗CD32b（FCGR2B）モノクローナル抗体
NVS32bの安全性と忍容性を評価するために、

すべてのヒトFcγ受容体（FCGR）を発現し、すべてのマウスFCGRを欠くヒト化トランスジェニック（Tg）マウスモデルを使用しました。このモデルを使用する前に、我々はこのモデルを広範囲に渡って特性評価しました。例えば、T細胞上のCD32の発現が低いこと（汎CD32抗体で検出されるが、CD32b特異的抗体でより顕著に検出）、導入遺伝子コピー数の変動、追加のヒト遺伝子の組み込み、骨髓系細胞上のすべてのFCGRの発現がヒトと比較して全体的に高いこと、などいくつかの例外はあったが、すべてのヒトFCGRの発現パターンを見出した。予期せぬことに、NVS32bはhuFCGRマウスに静脈内投与することにより、重篤な急性汎発性血栓症を誘発した。ヒトの血小板とhuFCGRの血小板を比較したところ、NVS32bによる結合、活性化、凝集は、両者で異なることが明らかになった。

た。huFCGRマウスでは、抗CD32b抗体NVS32bはFcおよび相補性決定領域（CDR）の両方を介して血小板CD32aと結合し、その活性化を引き起こすが、ヒトでは、NVS32b結合には、血小板を予め活性化し、Fc部分を介して血小板CD32a、CDR部分を介して未知の血小板エпитープが相互作用していることが必要とされた。我々は、huFCGRマウスは、NVS32bに関連するヒトの血栓症リスクを過剰に予測すると判断した。

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

NANOTOXICOLOGY

Synthetic Amorphous Silica Nanoparticles Promote Human Dendritic Cell Maturation and CD4⁺ T-Lymphocyte Activation [Get access](#)

Alexia Feray, Éléonore Guillet, Natacha Szely, Marie Hullo, François-Xavier Legrand ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Pages 105–116,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab120>

[Abstract](#) ▲

樹状細胞（DC）などの自然免疫細胞は、ナノマテリアルを感知して取り込み、有害な免疫反応につながる可能性がある。

実際、燃焼由来の粒子について述べたように、ナノ材料は危険信号として感知され、DCが成熟プロセスを経て、局所リンパ節に移動し、ナイーブTリンパ球を活性化することが可能である。合成非晶質シリカナノ粒子（SAS-NP）は、食品添加物、化粧品、建材として広く使用されている。本研究では、熱または湿式で製造されたSAS-NPが、ヒトDCの機能およびT細胞活性化に及ぼす影響をin vitroで評価することを目的とした。ヒト単球由来DC（moDC）を3種類のエンドキシンプリー試験物質に16時間暴露した：Sigma-Aldrich（No.S5505）またはJRCナノマテリアルリポジトリ（NM-202）のヒュームドシリカNPsとコロイド状LudoxTMA NPsである。細胞生存率、表現型の変化、サイトカイン産生、内在化、および同種CD4+ T細胞増殖が評価された。その結果、すべてのSAS-NPは、CD86とCD83の活性化マーカーの表面発現を有意にアップレギュレートしたことが示された。炎症性サイトカイン（CXCL-8とCXCL-12）の分泌は、試験したすべてのSAS-NPによって、moDCの培養上清において用量依存的に有意に増強された。同種異系共培養において、ヒュームドシリカ活性化moDCは、すべてのT細胞においてTリンパ球の増殖を有意に増加させた。DCの比率は、負荷していないmoDCと比較して、有意にTリンパ球の増殖を増加させた。さらに、共培養上清のT細胞由来サイトカイン産生に関する解析では、IL-9、IL-17AおよびIFN- γ の有意な増加、ならびにIL-5のアップレギュレーションが示され、処理moDCの炎症性表現型と一致した。これらの結果は、SAS-NPが機能的なmoDCの成熟を誘導し、環境抗原に対する免疫プロセスにおいて役割を果たすことを示唆するものであった。

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

CORRIGENDUM

Corrigendum to: Synthetic Amorphous Silica Nanoparticles Promote Human Dendritic Cell Maturation and CD4+ T-Lymphocyte Activation 

Alexia Feray, Éléonore Guillet, Natacha Szely, Marie Hullo, François-Xavier Legrand ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 1, January 2022, Page 117,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab136>

[Extract](#) ▲

Toxicological Sciences, kfab120,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab120>

本原稿の初出時、Thierry Rabilloud氏の連絡先が誤っていました。現在、以下のように修正されています。Chemistry and Biology of Metals, Univ. Grenoble Alpes, CNRS UMR5249, CEA, IRIG-DIESE-LCBM-ProMIT, F-38054 Grenoble, France.と訂正させていただきます。

[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](#)

[Facebook](#)

[Journals Career Network](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2022 Society of Toxicology

[About Us](#)

Connect

[Contact Us](#)

[Join Our Mailing List](#)

[Careers](#)

[OUPblog](#)

[Help](#)

[Twitter](#)

[Access & Purchase](#)[Facebook](#)[Rights & Permissions](#)[YouTube](#)[Open Access](#)[Tumblr](#)[Potentially Offensive Content](#)

Resources

[Authors](#)[Librarians](#)[Societies](#)[Sponsors & Advertisers](#)[Press & Media](#)[Agents](#)

Explore

[Shop OUP Academic](#)[Oxford Dictionaries](#)[Epigeum](#)[OUP Worldwide](#)[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



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Copyright © 2021 Oxford University Press

[Cookie Policy](#)

[Privacy Policy](#)

[Legal Notice](#)

[Site Map](#)

[Accessibility](#)