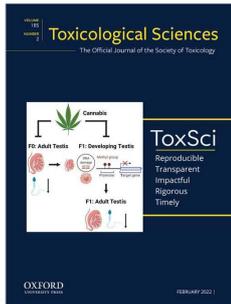


Browse issues

Year

Issue

[Browse by volume](#)

Volume 185, Issue 2

February 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 185, Issue 2, February 2022

FORUM

COVID-19 Therapeutics and Vaccines: A Race to Save Lives FREE

[Ilona Bebenek](#), [Roy Bannister](#), [John Dubinion](#), [Marie Fortin](#), [Matt Liu](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 119–127,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab130>

[Abstract](#) ▲

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) が引き起こす病気であるCOVID-19 (Coronavirus Disease 2019) は、世界的な公衆衛生上の緊急事態として進行しています。COVID-19の健康影響に対する理解が深まるにつれ、世界中の企業や機関が協力して、治療法の特定、緊急時の臨床試験や経路の迅速化、患者さんへの治療法の承認に取り組んでいます。

このような取り組みにより、生存率の向上、入院期間の短縮、回復までの時間の短縮だけでなく、ワクチンなどの予防策を含む治療法が生み出されています。この原稿では、執筆時点で救急使用が承認または認可されている3製品の開発プログラムについて説明します。VEKLURY (remdesivir, Gilead Sciences, Inc.の直接作用型抗ウイルス剤)、REGEN-COV (casirivimab and imdevimab antibody cocktail, Regeneron Pharmaceuticals Inc.)、Comirnaty (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [Pfizer, Inc.-BioNTech]) の3製品の開発と米国食品医薬品局からの視点について述べています。

[View article](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

FEATURED

Vapor Cannabis Exposure Generationally Affects Male Reproductive Functions in Mice ^{FREE}

[Mingxin Shi, Esther M Langholt, Logan C Butler, Madeleine E Harvey, Emma C Wheeler ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 128–142, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab137>

[Abstract ▲](#)

本研究は、大麻植物体の蒸気曝露がマウスの雄の生殖機能および精巣の発達に悪影響を及ぼすかどうかを検討するために行われた。CD-1雄成熟マウス (F0) を10日間にわたり、空気 (コントロール) または200 mgの気化した大麻植物体に3×/日曝露した。その後、F0雄を薬物未投与のCD-1雌と交配してF1雄を作製し、F1子孫を用いてF2雄を作製した。大麻蒸気曝露により、F0およびF1雄の精子数および運動性が減少し、形態学的解析によりF0雄の精子形成段階の分布に異常が認められ、生殖細胞の発達の進行が阻害された。血漿中のテストステロン濃度は、どの年齢・世代の雄でも大麻曝露による影響は認められなかったが、F0雄の精巣ではステロイド生成酵素であるCyp11a1およびCyp19a1の異常が観察された。

F1雄の新生児精巣では、アポトーシスに変化はなかったものの、大麻曝露後の生殖細胞でDNA損傷とDNMT1が増加し、DNMT3A、DNMT3Bは増加しなかった。一方、F2新生児雄では、DNA損傷とDNMT1発現の変化は観察されなかった。これらの結果は、大麻蒸気曝露が世代を超えて男性の生殖機能に影響を及ぼすことを示唆しており、おそらく発育中の精巣における精子形成の破壊に起因すると考えられる。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

N6-Methyladenosine Modification of CDH1 mRNA Promotes PM_{2.5}-Induced Pulmonary Fibrosis via Mediating Epithelial Mesenchymal Transition

Get access

[Jie Ning, Hairong Du, Yaling Zhang, Qingping Liu, Tao Jiang ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 143–157,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab133>

Abstract ▲

大気中の微小粒子状物質（PM_{2.5}）曝露と呼吸器疾患との関連は、疫学研究において検討されている。PM_{2.5}による肺線維化の潜在的なメカニズムを探るため、60匹のマウスを3つのグループに分け、それぞれ8週間および16週間、フィルター付き空気、フィルターなし空気、濃縮PM_{2.5}空気の異なるレベルに曝露させた。BEAS-2B細胞を0、25、50、100 μg/ml PM_{2.5}で24時間処理し、肺線維化、上皮間葉転換、N6-メチルアデノシン（m6A）修飾、mRNA代謝のバイオマーカーを検出し、PM_{2.5}曝露による影響を特徴づけた。その結果、PM_{2.5}曝露はマウスの病理学的変化と肺線維化を誘発することが明らかになった。PM_{2.5}曝露後、E-cadherinの発現は減少し、vimentinとN-cadherinの発現は用量および時間依存的に増加することが示された。PM_{2.5}への曝露は、METTL3を介したCDH1 mRNAのm6A修飾のレベルを増加させるというメカニズムであった。

miR-494-3pの標的遺伝子であるYTHDF2は、miR-494-3pの発現低下により発現が上昇し、m6A修飾されたCDH1 mRNAを認識してE-cadの発現を抑制し、結果としてPM2.5暴露後のEMT進行を誘導することが明らかとなった。PM2.5暴露は、miR-494-3p/YTHDF2の認識とMETTL3によるm6A修飾を介してEMTを進行させ、肺線維化を促進することが示唆された。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

APAP-Induced I κ B β /NF κ B Signaling Drives Hepatic Il6 Expression and Associated Sinusoidal Dilation Get access

Laura G Sherlock, Durganili Balasubramaniyan, Lijun Zheng, Maya Grayck, William C McCarthy ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 158–169, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab131>

[Abstract](#) ▲

アセトアミノフェン（APAP）の過剰摂取は、高い罹患率と死亡率をもたらしますが、その治療法は限られています。新規治療法を見出すためには、APAPの毒性曝露に反応して活性化する細胞内シグナル伝達経路の理解を深めることが必要である。APAPの毒性曝露は、肝核因子 κ B（NF κ B）の活性化を誘導する。NF κ Bシグナルは、炎症反応を媒介することが確認されているが、生存および再生反応も誘導する。NF κ Bの活性化を増強することが、APAP過剰投与後に有害であるか有利であるかは、現在のところ不明である。NF κ B抑制蛋白質 β （I κ B β ）は、酸化的傷害にさらされた後のNF κ B応答の期間と程度を決定する。そこで、I κ B β /NF κ BシグナルがAPAP誘発肝損傷に寄与しているか否かを検討した。毒性APAP曝露後の遅い時点（24時間）で、I κ B β ノックインマウスのみを発現するマウス（AKBIマウス）は、肝障害の血清学的証拠の増加を示した。これは、組織学的傷害、特に洞の拡張に関連した傷害の増加に対応していた。

野生型マウスと比較すると、AKBIマウスは、NFκBサブユニットp65およびp50の持続的な肝核移行を示し、NFκB標的遺伝子の発現が増強されました。その中には、肝類洞の拡張に寄与することが知られているインターロイキン-6 (IL-6) の発現が増加した。この転写反応は、IL-6の血漿タンパク質含量の増加、およびシグナル・トランスデューサー・アンド・アクティベーター・オブ・トランスクリプション3の活性化の増加と対応していた。

[View article](#)

Guiding Chemically Synthesized Peptide Drug Lead Optimization by Derisking Mast Cell Degranulation-Related Toxicities of a NaV1.7 Peptide Inhibitor

Get access

Pierre Morissette, Nianyu Li, Jeanine E Ballard, Marissa Vavrek, Gregory L Adams ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 170–183,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab138>

Abstract ▲

いくつかのペプチドや低分子は、マスト細胞の活性化を通じて非IgE介在性のアナフィラキシー様反応を誘発することが研究で示されています。活性化されたマスト細胞は脱顆粒を起こし、細胞質顆粒から血管作動性、炎症性メディエーターを細胞外に放出し、重篤な副作用のカスケードを誘発する可能性があります。本研究では、急性肥満細胞脱顆粒 (MCD) 毒性を最小化するNaV1.7阻害ペプチドを選択するためのリード最適化戦略について説明する。様々なin vitro、in vivo、PKPDモデルを用いて候補化合物をスクリーニングし、このリスクを軽減するためのペプチドの化学修飾をガイドしました。ペプチドを投与した麻酔ラットは、治療に関連した血圧の低下と血漿ヒスタミン濃度の上昇を示したが、マスト細胞安定化剤により可逆的であり、MCDのメカニズムを支持するものであった。

また、NaV1.7ペプチドをラットのマスト細胞に投与したin vitro試験では、濃度依存的にヒスタミンが増加することが確認された。薬力学的モデリングにより、ヒスタミンがMCDメカニズムによる血圧低下のバイオマーカーとして、in vitroとin vivoの相関を確立することが容易になった。これらのモデルにより、ペプチドを介したMCDに寄与する部分構造を特定するための構造活性相関（SAR）が評価された。その結果、疎水性および陽イオン性のペプチドはMCDのリスクが高く、プロトキシンIIの足場に陰イオン性の残基を組み込むことによって、MCDを軽減または回避することができる判断された。我々の分析は、PKPDモデリングと組み合わせたin vitro MCD評価が、ペプチドリード最適化を改善し、リソース、サイクルタイム、および動物使用を削減しながら、許容可能なin vivo初期の忍容性プロファイルを確保するためのSARガイドとなることを支持するものである。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Delineating the Effects of Passaging and Exposure in a Longitudinal Study of Arsenic-Induced Squamous Cell Carcinoma in a HaCaT Cell Line Model Get access

[Mayukh Banerjee](#), [Laila Al-Eryani](#), [Sudhir Srivastava](#), [Shesh N Rai](#), [Jianmin Pan](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 184–196,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab129>

Abstract ▲

いくつかのペプチドや低分子は、マスト細胞の活性化を通じて非IgE介在性のアナフィラキシー様反応を誘発することが研究で示されています。活性化されたマスト細胞は脱顆粒を起こし、細胞質顆粒から血管作動性、炎症性メディエーターを細胞外に放出し、重篤な副作用のカスケードを誘発する可能性があります。本研究では、ヒ素の慢性的な曝露による健康への悪影響として、皮膚扁平上皮がん（cSCC）を選択するためのリード最適化戦略について述べる。

ヒ素によって誘発される扁平上皮癌の分子メカニズムは、まだ十分に解明されていない。我々は最近、ヒ素誘発性扁平上皮癌の確立された継代適合HaCaT細胞株を用いた発癌の各段階（7、19、28週）において、iAs慢性曝露が、発現量の異なるmRNAおよびmiRNAのプロファイルの時間的に制御されたゲノム規模の変化をもたらすことを明らかにした。ここでは、非曝露群と曝露群の異なる時点（7週対19週、19週対28週）間の縦断的な発現差解析（miRNAおよびmRNA）を行い、発現ペアリングおよびパスウェイ解析と組み合わせて、長期継代と慢性的なヒ素曝露の相対的影響を区別しています。その結果、66-105のmiRNA ($p < .05$; $\log_2(\text{fold change}) > 1.1$) と2826-4079のmRNA ($p < .001$; $\log_2(\text{fold change}) > 1.1$) 分子の発現が経時比較によって異なっていることが示された。iAs曝露とは無関係に時間の関数として差次的に発現するいくつかのmRNA分子は、同じく時間依存的に差次的に発現するmiRNA分子によって標的化されていた。時間またはiAs曝露の関数として、異なる経路が調節されることが予測された。また、いくつかの経路は、時間と曝露の両方によって調節された。このように、HaCaTモデルは、継代培養と慢性的なiAs曝露の影響を個別に区別することができ、曝露していない継代培養適合HaCaT細胞と比較したiAs曝露の影響に関する我々の既報データを裏づけるものである。さらに、この研究は、最適な効果を得るために従うべき、細胞株ベースの縦断的慢性暴露研究のテンプレートを提供するものである。

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

Molecular Dosimetry of DNA Adducts in Rats Exposed to Vinyl Acetate Monomer

Yun-Chung Hsiao, Chih-Wei Liu, Gary Hoffman, Caroline Fang, Kun Lu

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 197–207,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab140>

[Abstract](#) ▲

酢酸ビニルモノマー（VAM）は、高分子の合成に多用されている。

これまでの研究で、吸入したVAMはアセトアルデヒドに代謝され、N2-エチリデンデオキシグアノシン (N2-EtD-dG) を含むDNA付加体を形成し、その後変異を引き起こし発がんに関与する可能性が示されている。現在、ヒトの被ばく量に近い線量での VAM 被ばくと DNA 付加体との分子的なドジメトリについては、ほとんど知見がない。本研究では、0.02、0.1、1、10、50、200、600 ppm の VAM をラットに 14 日間 (6 時間/日) 吸入曝露した。13C2]-VAMを使用することにより、高感度LC-MS/MSで外因性および内因性のN2-EtD-dGを明確に区別し、定量することができる。我々のデータは、VAMによる外因性DNA付加物が非線形に形成されることを示している。外因性 DNA 付加体は、10、50、200、600 ppm の VAM に曝露したラットの鼻腔上皮でのみ検出されたが、内因性付加体は分析したすべての鼻腔および他の組織で検出された。また、外因性/内因性 DNA 付加物の比率は 50 ppm までの用量で 1 未満であり、低濃度の VAM では内因性 DNA 付加物が優勢であることが示唆された。さらに、鼻呼吸器上皮と嗅覚上皮の間で、外因性 DNA 付加体形成の用量反応に差異が認められた。さらに、末梢血単核細胞、肝臓、脳、骨髄などの遠隔組織では外因性DNA付加体の形成が見られなかったことから、VAMおよびその代謝物が全身に分布して遠隔組織でDNA障害を引き起こさないことが示唆された。これらの結果は、VAMの科学的根拠に基づく発がんリスク評価を向上させるための新たな分子的線量測定を提供するものである。

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

Screening of 6000 Compounds for Uncoupling Activity: A Comparison Between a Mechanistic Biophysical Model and the Structural Alert Profiler Mitotox Get access

[Andrea Ebert, Kai-Uwe Goss](#)

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 208–219,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab139>

[Abstract](#) ▲

化学物質の毒性評価において、リン酸化のプロトンフォリック・アンカップリングは重要な因子であり、近年、癌、糖尿病、肥満などの疾病治療に関する医薬品の研究において注目されている。このため、アンカップリング活性を確実に同定することは重要な目標である。そこで我々は、分子構造を唯一の外部入力とし、第一原理COSMO-RS入力パラメータに基づく生物物理学的モデルを用いて、6000以上のアニオン性化合物の*in vitro*でのカップリング阻害活性をスクリーニングした。これらの結果をベースライン毒性（ナルコシス）のモデルと組み合わせました。このモデルは、スクリーニングデータセットから1250以上の可能性のある脱共役物質を同定し、チオリン酸のような新しい脱共役物質クラスの可能性を特定した。データセット中の既知の脱共役物質423種と既知の不活性化化合物612種に対してテストしたところ、モデルは感度83%、特異度96%に達しました。直接比較したところ、構造警告プロファイラー Mitotox（97%）と同等の特異性を示しましたが、Mitotox（47%）よりもはるかに高い感度を示しました。このように、生物物理学的モデルは、既存の構造的警告プロファイラーよりも正確にアンカップリング活性をスクリーニングすることが可能です。我々は、本モデルを、医薬品開発や毒性評価におけるプロトンフォリック・アンカップリング活性の大規模データセットのスクリーニングのための補完ツールとして使用することを提案する。

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

NEUROTOXICOLOGY

Chemical Exposure-Induced Developmental Neurotoxicity in Head-Regenerating *Schmidtea mediterranea* [Get access](#)

Johnathan Morris, Elizabeth J Bealer, Ivan D S Souza, Lauren Repmann, Hannah Bonelli ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 220–231, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab132>

[Abstract](#) ▲

発達神経毒性（DNT）の評価が不十分な市販化学物質が増加していることと、曝露に関連した神経発達毒性の病因を説明することが困難なことが相まって、人間の健康に対する寡黙な脅威を生み出しています。現在の化学物質の DNT スクリーニングの手段は、高価で時間と労力のかかる伝統的な実験動物モデルに限られている。本研究では、曝露された頭部再生プラナリア扁形動物が、既知の発達神経毒（エタノールおよびビスフェノール A [BPA]）の DNT を効果的かつ効率的に分類できると仮定している。プラナリアのヒラムシは、神経発達研究の代替動物モデルとして確立されており、顕著な再生能力を持つため、頭部切除により神経発達を誘導することが可能である。ここでは、低濃度のエタノール、BPA、BPA 代替物質であるビスフェノール F、ビスグアイアコールの曝露による神経発達への影響を評価するために、光恐怖行動と中枢神経系（CNS）形態変化を観察した。その結果、再生時に 1% v/v エタノールに曝露すると、適切な CNS の完全性の発達に回復可能な 48 時間の遅れが生じ、これは認知能力の行動評価と一致することがわかった。また、BPA およびその代替物質への曝露は、抑制、遅延、またはその組み合わせによって、神経発達の逸脱を引き起こした。これらの結果は、迅速かつ安価な行動評価が、面倒で費用のかかる免疫染色試験の代替となり、今後の化学物質大量スクリーニングにおける神経発達毒性プラナリアのモデルとして、より有用で解決可能であることを示唆するものであった。これらの研究により、化学物質曝露後に観察される行動表現型は分類可能であり、プラナリアの中枢神経系の解剖学的発達と時間的に相関していることが明らかになりました。このことは、この代替動物モデルを用いた毒性学的スクリーニングアッセイを促進し、加速させることになる。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

FEATURED

Binge Ethanol Exposure in Mice Represses Expression of Genes Involved in Osteoblast Function and Induces Expression of Genes Involved in Osteoclast Differentiation Independently of Endogenous Catalase ^{FREE}

Alexandra Denys, Kim B Pedersen, James Watt, Allison R Norman, Michelle L Osborn ...

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Pages 232–245,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab135>

Abstract ▲

エタノールの過剰摂取は骨減少症のリスクファクターである。カタラーゼを過剰発現させたトランスジェニック雌マウスは、エタノールによる海綿骨減少から部分的に保護されることが以前の研究で示されているので、我々はカタラーゼノックアウトと野生型マウスを比較して、骨格エタノール毒性における内因性カタラーゼの役割を検討した。カタラーゼの枯渇は、エタノールの影響を悪化させるという仮説を立てた。12 週齢のマウスを 3, 3, 4, 4.5 g ethanol/kg 体重のエタノールを連続 4 日間経口投与する新たに考案したビンジ・エタノール・モデルで試験した。ビンジエタノールは、骨形成のマーカである血清オステオカルシン濃度を低下させた。カタラーゼの遺伝子型はオステオカルシン濃度に影響を与えなかった。雄の大腿骨軸RNAのRNA配列決定を行った。エタノール曝露により、主要な骨構造タンパク質をコードする遺伝子を含む、骨芽細胞機能やコラーゲン合成に関与する骨芽細胞系の細胞で発現する遺伝子が有意にダウンレギュレートされた。さらに、暴飲暴食エタノールは、破骨細胞分化に関与する遺伝子群をより少なく誘導した。カタラーゼの枯渇は、赤芽球と赤血球で発現する遺伝子に影響を与えた。骨粗鬆症のエタノールとカタラーゼの遺伝子型との間には明確な相互作用は見られなかった。別の実験では、遺伝子発現に対する乱用エタノールの影響は再現性があり、雄の骨格全体に生じることを確認した。結論として、暴飲暴食によるエタノール曝露は、内因性カタラーゼとは無関係に、男性の骨格全体で骨芽細胞機能に関わる遺伝子の発現を低下させ、破骨細胞分化に関わる遺伝子の発現を誘導することが明らかとなった。

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

ERRATUM

Erratum to: 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 ^{FREE}

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

Toxicological Sciences, Volume 185, Issue 2, February 2022, Page 246,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab146>

[Extract](#) ▲

Toxicological Sciences, kfab124,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab124>

本原稿の初出時、Table 2 の「Morbidity/Mortality」と「Thrombib」の列にデータの誤りがあった。これらはオンラインで修正された。

[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](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2022 Society of Toxicology

[About Us](#)

[Contact Us](#)

[Careers](#)

[Help](#)

[Access & Purchase](#)

[Rights & Permissions](#)

[Open Access](#)

[Potentially Offensive Content](#)

Connect

[Join Our Mailing List](#)

[OUPblog](#)

[Twitter](#)

[Facebook](#)

[YouTube](#)

[Tumblr](#)

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



Copyright © 2021 Oxford University Press

[Cookie Policy](#)

[Privacy Policy](#)

[Legal Notice](#)

[Site Map](#)

[Accessibility](#)