

## Browse issues

Year 2022

Issue Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 1–175

[Browse by volume](#)

Volume 186, Issue 1

March 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

## Volume 186, Issue 1, March 2022

## CONTEMPORARY REVIEW

The Exposome and Toxicology: A Win–Win Collaboration [Robert Barouki](#), [Karine Audouze](#), [Christel Becker](#), [Ludek Blaha](#), [Xavier Coumoul](#) ...*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 1–11, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab149>[Abstract](#) ▲

エクスポゾーム概念の発展は、この1R年間の環境・健康研究の特徴の一つである。エクスポゾームとは、出生前からの生活習慣を含むライフコースの環境曝露を包含するものである。この概念は、多くの研究プログラムを刺激し、環境と健康に関する研究、実践、政策に影響を与えると期待されている。しかし、毒性学とエクスポゾーム概念の橋渡しをするリンクは、まだ十分に開発されていない。本総説では、エクスポゾームの枠組みが毒性学とどのように接点を持ち、どのように影響を及ぼすか、また、毒性学がエクスポゾームの健康への影響に関する必要な機構的理解を提供することにより、どのようにエクスポゾーム分野の発展に寄与するかを述べる。実際、エクスポゾーム情報に基づく毒性学は、(1) 複数のストレス要因、特に化学物質の混合物や化学物質と他のストレス要因との相互作用を統合するアプローチの開発、(2) 有害事象パスウェイなどの機構的枠組みを用いて、様々なストレス要因を毒性発現に関連付ける、などの方向性を重視すると予想される。(3) 異なる曝露パターンを区別し、遺伝子およびエピジェネティック研究を通じて環境とDNAのインターフェースをさらに探求することにより、長期的影響のメカニズム基盤を明らかにすること。エクスポゾームの概念は、複雑な環境と現代のメカニズムに基づく毒性学との接点を提供するものです。毒性学がエクスポゾームの特性解析にもたらすことができるのは、リスク評価における機構解明と規制の成果を得るために必要なフレームワークである。

[View article](#)

## FORUM

The Future of Uncertainty Factors With *In Vitro* Studies Using Human Cells [Michael Dourson](#), [Lorna Ewart](#), [Suzanne C Fitzpatrick](#), [Silvia B M Barros](#), [Brinda Mahadevan](#) ...*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 12–17, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab134>[Abstract](#) ▲

単純な細胞培養からヒトの肺、腸、肝臓などの3次元モデルや臓器オンチップモデルなどのin vitro毒性学的手法を含む新しいアプローチ手法 (NAMs) は、現行の規制リスク評価における従来の「常識」に挑戦しています。規制当局では、毒性データの不確実性を考慮するために、不確実性係数が使用され続けている。ヒト細胞NAMの使用拡大に伴い、「ヒト細胞を使用する場合、不確実性因子は必要か」という問いは、21世紀の規制リスク評価の発展における重要なトピックとなる。米国EPA内の不確実性要因について詳述した論文の共著者であるM.D., PhDと、臓器オンチップモデルの開発に携わるエミュレート社科学担当上級副社長のL.E., PhDがこのテーマについて討論を行いました。議論の重要な成果の1つは、チップ上の体外ヒト細胞の場合、種間 (動物からヒト) の不確実性要因である10を排除することができるということであった。しかし、種内 (平均的なヒトから感受性の高いヒト) の不確かさ係数10の場合、この係数を減らすどころかなくすためには、トキシコキネティックまたはトキシコダイナミックデータや関連情報を追加する必要があります。現在使用されている他の不確実性要因、例えば最低有害事象レベルから無観察有害事象レベルへの外挿、重要な毒性試験の欠落、そして急性亜慢性から慢性への曝露外挿は、in vitroのヒト細胞を使用する場合でも、追加データが必要な場合がある。in vivoデータで数十年の経験を持つ従来のリスク評価者と、器官チップのような最新技術で作業するリスク評価者のコラボレーションが、今後の方向性を決めるのに必要である。

[View article](#)

## BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

### Predictive Performance of Next Generation Physiologically Based Kinetic (PBK) Model Predictions in Rats Based on *In Vitro* and *In Silico* Input Data

[Ans Punt](#), [Jochem Louisse](#), [Nicole Pinckaers](#), [Eric Fabian](#), [Bennard van Ravenzwaay](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 18–28, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab150>

[Abstract](#) ▲

本研究の目的は、in vitroおよびin silicoの入力データに基づく最小限の汎用ラット生理的動力学 (PBK) モデルによる単回経口投与時の血漿中ピーク濃度 (C<sub>max</sub>) 予測性能を評価することである。この目的のため、44化合物について、in vitroとin silicoの異なるアプローチを組み合わせることで化学的パラメータ化を行い、3960のC<sub>max</sub>予測値のデータセットを作成し、予測値とin vivoデータとの比較を行った。(1) 肝クリアランスをin vitroで測定した固有クリアランス値に基づいてパラメータ化した場合、(2) ロジャースとローランドの方法で分配係数を計算した場合、(3) in silicoで計算した場合に最も高い性能が得られました。

シリコ計算による血漿中未結合率およびPapp値 (後者は特に親油性の高い化合物について)。これらの入力データに基づき、32化合物のC<sub>max</sub>中央値は、観測されたC<sub>max</sub>の10倍以内、32化合物中22化合物は5倍以内、8化合物は2倍以内で予測することができた。10倍を超える過大評価は12化合物で観察された。

一方、10倍を超える過小評価はなかった。C<sub>max</sub>予測値の中央値は、非結合型肝内クリアランスをスケーリングした場合、しばしば実測C<sub>max</sub>の10倍以内であることがわかった。

(Cl<sub>int,u</sub>) は20 l/h以上または1 l/h以下であった。同様の知見は、5つのBASFの社内化合物からなるテストセットでも得られた。全体として、本研究は、in vitroとin silicoの入力データに基づく最小限のPBKモデルの予測性能に関連する洞察を提供する。

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

## EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

### 3D Microtissues Mimic the Architecture, Estradiol Synthesis, and Gap Junction Intercellular Communication of the Avascular Granulosa

[Blanche C Ip](#), [Elizabeth Leary](#), [Benjamin Knorlein](#), [David Reich](#), [Vivian Van ...](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 29–42, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab153>

[Abstract](#) ▲

人間は、卵巣の卵胞液から検出される数千種類の未検証の化学物質に常にさらされており、生殖に関する健康を破壊する可能性があります。ヒトの顆粒膜細胞 (GC) は、ステロイド生成およびシグナル伝達活性を持つ卵巣卵胞の機能単位であり、卵子の発育に極めて重要な役割を担っています。卵胞の進行に伴い、GCは増殖し、3次元の無血管構造を形成し、最適な生存率と機能を維持するために重要なギャップジャンクション細胞間コミュニケーション (GJIC) を確立する。我々は、ヒト顆粒膜の GJIC およびエストラジオール (E2) 産生に影響を与える化学物質のスクリーニングのために、ヒト GC のハイスループット in vitro プラットフォームを開発した。ヒト卵巣顆粒膜様腫瘍 KGN 細胞を用いて作製した顆粒膜 3次元マイクロティッシュは、卵母細胞周囲の無血管顆粒膜層を模倣した多細胞層構造である。これらのマイクロティッシュは、ステロイド生成酵素CYP19アロマトラーゼとGJIC細胞間膜チャネル、コネキシン43を強固に発現していた。顆粒膜微小組織は、既報の通り、ヒトの初代GCと同程度の速度でE2を産生した。E2産生は、CYP19阻害剤であるレトロゾールで抑制され、CYP19活性化剤であるビスフェノールA (100 μM) およびゲニステイン (100 μM) で誘導されました。顆粒膜微小組織は活発な GJIC 機能を示し、そのことは、ハイスループット共焦点顕微鏡とオープンソースの自動画像解析ツールを用いて、カルセイン蛍光色素が微小組織表面からコアへとコネキシン 43 依存的に拡散することによって証明された。全体として、我々の3D ヒト顆粒膜スクリーニングプラットフォームは、卵胞液を汚染し、生殖能力に影響を及ぼす可能性のある化学物質をスクリーニングするための、予測的かつ効率的な in vitro 毒性試験として非常に有望であると言える。

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

## GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

### Crypt and Villus Transcriptomic Responses in Mouse Small Intestine Following Oral Exposure to Hexavalent Chromium

[Grace A Chappell](#), [Jeffrey C Wolf](#), [Chad M Thompson](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 43–57, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab152>

**Abstract** ▲

六価クロム (Cr(VI)) の経口曝露により、マウス十二指腸に腫瘍が誘発される。これまで、マウス十二指腸のホモジナイズ組織を用いたマイクロアレイ解析により、六価クロムが様々な細胞経路やプロセスに変化をもたらすことが明らかにされている。しかし、蛍光X線顕微鏡では、クロムは六価クロム曝露後に主に十二指腸絨毛に局在することが示されており、これまでのホモジナイズ組織のトランスクリプトーム解析では、十二指腸における転写反応の不完全な実態を示すことが示唆される。ここでは、マイクロアレイによる解析が行われた同じ研究のホルマリン固定パラノイン包埋十二指腸横断切片から、陰窩組織と絨毛組織に分けてトランスクリプトーム解析を実施した。合計28グループ (7用量×2タイムポイント×2組織コンパートメント) について、遺伝子発現の差、用量反応、遺伝子セットの濃縮について解析された。組織区画の分離は、陰窩区画と絨毛区画の典型的なマーカーの発現の違いによって確認された。0.1–5 ppmの六価クロムに7日または90日間暴露したマウスの陰窩区画では、21個以下の遺伝子しか変化しなかったが、20 ppm以上の六価クロムでは数百または数千の遺伝子が増加した。陰窩の増殖に関する組織学的証拠と一致して、有糸分裂細胞周期を制御する遺伝子の有意で用量依存的な増加が、時間を合わせた対照群のサンプルと比較すると、陰窩で顕著であったが絨毛ではわずかであった。クリプトと絨毛のいずれにおいても、DNA損傷反応のトランスクリプトーム的証拠はごくわずかであり、公表されているin vivo遺伝毒性データと一致している。これらの結果は、六価クロムによって誘発されるマウスの小腸腫瘍について提案されている作用機序との関連でも議論されている。

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

## IMMUNOTOXICOLOGY

### Checkpoint Inhibition Reduces the Threshold for Drug-Specific T-Cell Priming and Increases the Incidence of Sulfasalazine Hypersensitivity

[Sean Hammond](#), [Anna Olsson-Brown](#), [Sophie Grice](#), [Andrew Gibson](#), [Joshua Gardner](#) ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 58–69, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab144>

**Abstract** ▲

免疫腫瘍治療薬に関連する臨床上的新たな問題として、併用薬の忍容性に及ぼす副次的な影響があります。この現象の一つとして、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) とスルファサラジン (SLZ) の同時投与により、過敏性反応の発現率が上昇したことが報告されています。そこで、本研究の目的は、このような反応の発症に關与するT細胞の特徴を明らかにし、化合物に対するデノボ・プライミング反応に対する抑制的チェックポイント阻害の効果を*in vitro* プラットフォーム内で再現することであった。調節能のあるヒト樹状細胞/T細胞共培養アッセイを用いて、デノボ・ニトロソ・スルファメトキサゾールおよびスルファピリジン (SP) (SLZのスルホンアミド成分) ヒドロキシルアミン特異的プライミング反応に対するICIの効果モデル化した。3名の患者において、SP/スルファピリジンヒドロキシルアミン (SPHA) 反応性T細胞クローン (TCC) の表現型の特徴、交差反応性およびT細胞活性化経路の評価を通じて、観察された反応の病因におけるT細胞の役割を調査した。PD-1/PD-L1阻害により、薬剤特異的T細胞の頻度とT細胞応答の強度が増加することが観察された。3人の患者全員から、SP-およびSPHA-反応性T細胞のモノクローナル集団が分離された。SPおよびSPHA反応性TCCには、それぞれPiおよびハプテン機構を介して進行するコア分泌エフェクター分子プロレ (IFN- $\gamma$ 、IL-13、グランザイムB、およびパーフォリン) が同定された。本論文のデータは、薬剤応答性T細胞が、ICIおよびSLZを投与されたがん患者において観察される過敏性反応のエフェクターであることを示す証拠である。薬剤特異的T細胞プライミングの攪乱は、これらの有害事象の発生率の増加に関する臨床観察のもっともな説明となる。

[View article](#)

FEATURED

## Clozapine Induces an Acute Proinflammatory Response That Is Attenuated by Inhibition of Inflammasome Signaling: Implications for Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis

Samantha Christine Sernoskie, Alexandra R Lobach, Ryuji Kato, Alison Jee, Joseph Kyle Weston ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 70–82, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab154>

**Abstract** ▲

クロザピンは非常に有効な統合失調症治療薬ですが、特異的薬剤誘発性無顆粒球症 (IDIAG) のリスクがあるため、十分な処方が行われていません。臨床データでは、本剤を開始した患者の多くが治療初期に一過性の免疫反応を起こし、本剤投与ラットでも同様の反応が観察されていますが、本剤がこの一過性の炎症を誘発する機序は不明なままです。そこで、本研究の目的は、*in vitro* および *in vivo* モデルを用いて、本剤に対する初期免疫反応におけるインフラマソーム活性化の役割を明らかにすることであった。分化型及び非分化型ヒト単球系 THP-1 細胞において、本薬は、その構造類似体である fluperlapine 及び olanzapine ではなく、インフラマソーム依存的にカスパーゼ-1の活性化及び IL-1 $\beta$  の放出を引き起こし、カスパーゼ-1阻害剤 yVAD-cmk により阻害された。Sprague Dawley ラットでは、本薬の単回投与により、投与後数時間以内に循環好中球が増加し、リンパ球が減少し、血液、脾臓及び骨髄において炎症性メディエーターの IL-1 $\beta$ 、CXCL1 及び TNF- $\alpha$  が一過性に上昇した。カスパーゼ1阻害剤 VX-765 や IL-1受容体拮抗剤アナキンラでインフラマソームシグナルを遮断すると、この炎症反応は減弱した。これらのデータは、カスパーゼ-1依存性のIL-1 $\beta$ 産生が本剤に対する初期免疫反応の誘発の基本であることを示し、さらに、特異的な反応のリスクを伴う薬剤が初期免疫系の活性化を誘発する共通のメカニズムとして、インフラマソームの活性化があるという一般仮説を支持するものであった。最終的には、インフラマソームシグナルを阻害することにより、IDIAGのリスクを低減し、患者さんにより安全でより頻度の高い本剤の使用を可能にすることが期待されます。

[View article](#)

## MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

### Comparative Toxicogenomics of Glyphosate and Roundup Herbicides by Mammalian Stem Cell-Based Genotoxicity Assays and Molecular Profiling in Sprague-Dawley Rats

Robin Mesnage, Mariam Ibragim, Daniele Mandrioli, Laura Falcioni, Eva Tibaldi ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 83–101, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab143>

**Abstract** ▲

グリホサート系除草剤 (GBH) が、グリホサート単独よりも発がん性のある細胞メカニズムを活性化するかどうかについては、依然として議論のあるところである。GBH はグリホサートより細胞毒性が強いので、発がん経路を活性化させる能力も高いのではないかと考えた。我々は、グリホサートとラウンドアップ社のGBHの効果を *in vitro* と *in vivo* の両方で比較することにより、この仮説を検証した。まず、哺乳類幹細胞ベースの ToxTracker システムを用いて、グリホサートと代表的な GBH である MON52276 (欧州連合)、MON76473 (英国)、MON76207 (米国) を比較しました。ここで、MON 52276 と MON 76473 は、グリホサートと MON 76207 ではなく、酸化ストレスと unfolded protein response を活性化させた。次に、グリホサートまたは MON 52276 (グリホサート 0.5、50、175 mg/kg bw/day) に 90 日間暴露した雌の Sprague-Dawley ラットで肝臓の分子プロテオミクスが実施されました。MON 52276 は、グリホサートではなく、肝脂肪沈着と壊死を増加させました。MON 52276 とグリホサートは、DNA 損傷による TP53 の活性化および概日リズムの調節を反映した肝臓の遺伝子発現を変化させた。肝臓で最も影響を受けた遺伝子は、腎臓でも同様に変化しました。肝臓の small RNA プロテオミクスでは、MON 52276 の摂取により miR-22 と miR-17 の量が減少していました。グリホサートは、miR-30 を減少させ、miR-10 のレベルを増加させました。肝臓の DNA メチル化プロテオミクスでは、対照動物とグリホサートおよび MON 52276 に暴露された動物の間で、それぞれ 5727 と 4496 の異なるメチル化 CpG 部位が見出されました。肝臓におけるアプリン/アピリミジン酸 DNA 損傷の形成は、グリホサート曝露により増加した。全体として、我々の結果は、ラウンドアップ製剤がグリホサートよりも発癌に関連する生物学的変化を引き起こすことを示している。

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

FEATURED

## The Effects of Benoxacor on the Liver and Gut Microbiome of C57BL/6 Mice

Derek Simonsen, Nicole Cady, Chunyun Zhang, Rachel L Shrode, Michael L McCormick ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 102–117, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab142>

[Abstract](#) ▲

安全剤のような農薬製剤の多くの「不活性」成分の毒性は、人間がこれらの化学物質に暴露される可能性があるという証拠があるにもかかわらず、十分に特徴付けられていません。ジクロロアセトアミド系安全剤の ToxCast データを ToxPi ツールで解析した結果、毒性、特に肝毒性が最も高い可能性を持つ安全剤はベノキサコールであることが判明しました。その後、Benoxacor を 0, 0.5, 5, 50 mg/kg 体重 (b.w.) の濃度で 3 日間、マウスに経口投与した。50 mg/kg b.w. 投与群では体重調整した肝臓および精巣の重量が有意に増加した。肝臓および腸のいずれにも明らかな病変は認められなかった。腸内細菌群の 16S rRNA 解析では、 $\alpha$  および  $\beta$  多様性に対するベノキサコールの影響は認められなかったが、特定の細菌の存在量に変化が認められた。RNAseq 解析により、ベノキサコール曝露により影響を受ける 163 の肝臓遺伝子が同定された。Benoxacor 曝露により、ジクロロ酢酸や殺菌剤セダキサンと同様の遺伝子制御プロファイルを発現した。メタボローム解析により、ベノキサコール曝露により影響を受ける血清代謝物 9 種、肝臓代謝物 15 種を同定したが、その変化は多重比較で補正しても有意ではなかった。抗酸化酵素の活性は、Benoxacor の曝露によって変化しなかった。雄マウスの肝ミクロソームおよび細胞質を用いた *in vitro* 代謝試験により、ベノキサコールはチトクローム P450 酵素、カルボキシルエステラーゼおよびグルタチオン S 転移酵素によってエナンチオ選択的に代謝されることが示された。これらの知見は、benoxacor の毒性作用が小さいのは、ジクロロ酢酸などの毒性代謝物への代謝が速いためである可能性を示唆している。この結果は、農薬製剤の不活性成分が安全であるという思い込みを覆すものである。

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

## NEUROTOXICOLOGY

### Integrated Omic Analyses Identify Pathways and Transcriptomic Regulators Associated With Chemical Alterations of *In Vitro* Neural Network Formation

Carmen A Marable, Christopher L Frank, Roland F Seim, Susan Hester, W Matthew Henderson ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 118–133, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab151>

[Abstract](#) ▲

**in vitro** の新しいアプローチ法の開発は、何千もの化学物質に関する発達神経毒性 (DNT) ハザードデータの必要性によって推進されてきた。ネットワーク形成アッセイは、ネットワーク形成の変化に基づいて DNT ハザードを特徴づけるが、メカニズムに関する情報は提供しない。本研究では、化学物質によって誘発される神経ネットワーク機能障害の基盤となる神経系シグナル伝達経路と上流の生理学的調節因子について検討した。微小電極アレイ上で成長させたラット一次皮質神経ネットワークを、これまでの研究でネットワーク形成に変化を与えたシトシンアラビノシド、5-フルオロウラシル、ドモ酸、シペルメトリン、デルタメトリン、ハロペリドールに12日間**in vitro**で暴露させた。また、**in vitro** 12 日目に採取した細胞からの RNA-seq と培地抽出物のガスクロマトグラフィー/質量分析により、それぞれ遺伝子発現とメタボロームが同定された。各神経毒性物質について、差次的に発現する遺伝子と代謝産物の統合を **ingenuity pathway analysis** を用いて解析した。6 種類の化合物すべてが、発達障害や神経疾患に関連する遺伝子発現を変化させた。例えば、シトシンアラビノシドと 5-フルオロウラシルの暴露で変化した遺伝子と代謝物は、軸索誘導経路に濃縮されていた。上流制御因子の統合解析は化合物によって不均一であったが、CREB1、SOX2、NOTCH1、PRODHなどいくつかの転写制御因子が同定された。これらの結果は、ネットワーク形成の変化はトランスクリプトームおよびメタボロームの変化を伴うこと、そして化合物のクラスによって異なる反応をもたらすことを実証している。このアプローチは、新しいアプローチの方法論から得られる情報を強化し、DNTに関連する有害な結果経路の同定と開発に貢献することができる。

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

## ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

### Cellular and Molecular Pathways Underlying the Nephrotoxicity of Gadolinium

Nícia Reis Sousa, Susana Rocha, Alice Santos-Silva, Susana Coimbra, Maria João Valente

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 134–148, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab148>

#### Abstract ▲

磁気共鳴画像診断に用いられるガドリニウム[Gd (III)]系造影剤の短期および長期の有害作用に関する証拠が、過去30年間に数多く出現している。安全性の問題は、キレート化合物からのGd (III) の放出と組織への沈着から生じ、腎臓がこれらの薬剤の主要な排泄器官であるため、腎疾患を有する患者では悪化する。本研究では、ヒト近位尿細管細胞 (HK-2細胞株) の**in vitro**モデルを用いて、Gd (III) の腎毒性の細胞および分子機構を明らかにすることを目的とした。GdCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>Oに曝露した後、細胞生存率は濃度および時間に依存して低下した。24時間曝露後、1%–50%の細胞死を誘発する推定阻害濃度 (IC) は、3.4から340.5 μMの範囲であった。毒性濃度では、Gd (III) の曝露により、酸化状態の破壊、ミトコンドリア機能障害、アポトーシスによる細胞死、より高いレベルでのネクローシスへの移行、オートファジックの活性化が起こった。脂質代謝の障害は、低毒性 IC で既に観察され、脂質滴の蓄積や、脂質生成と脂肪分解の両方に関連する遺伝子の発現が上昇していた。Gd (III)曝露は、低毒性IC<sub>01</sub>でも、炎症、低酸素、線維化など腎疾患の発症・進行に関与する様々なシグナル伝達経路の調節因子の発現を増加させた。この結果は、Gd (III) の腎毒性のメカニズムに新たな知見を与えるとともに、現在使用されているGd (III) 系造影剤のリスクとベネフィットをさらに明らかにする必要性を示している。

[View article](#)

### Neuroinflammatory and Neurometabolomic Consequences From Inhaled Wildfire Smoke-Derived Particulate Matter in the Western United States

David Scieszka, Russell Hunter, Jessica Begay, Marsha Bitsui, Yan Lin ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 149–162, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab147>

#### Abstract ▲

本研究では、山火事煙 (WFS) 発生源から300km以上離れた移動実験室を利用して、2020年にカリフォルニア州、アリゾナ州、ワシントン州で発生した自然山火事の吸入曝露による全身免疫反応プロファイルを、

神経炎症およびニューロメタボローム影響に焦点を当てて検討した。ニューメキシコ州に設置した移動実験室で20日間（4時間/日）曝露した結果、C57BL/6マウスでは、末梢（肺、骨髄）の免疫活性は消失しているように見えたが、WFS由来微粒子物質（WFPM）の吸入により著しい神経炎症が発生した。重要なことは、WFPM曝露により、脳血管内皮細胞の活性化と接着分子（VCAM-1およびICAM-1）の発現が増加し、さらにグリア活性化と末梢性免疫細胞の脳内浸潤が増加したことである。フローサイトメトリー解析により、WFPM曝露マウスの脳ではミクログリアおよび末梢性免疫サブセットの炎症性表現型が確認された。興味深いことに、内皮細胞の神経免疫活性はPECAM-1の発現レベルと差をもって関連しており、脳血管内皮細胞のサブセットが20日間の曝露後に炎症の解消に移行していることが示唆された。NADやタウリンなど、老化防止に関連する神経代謝産物は、WFPM曝露により減少した。さらに、神経変性の特徴である病的なアミロイドベータタンパク質の蓄積の増加が観察された。神経炎症は、主要な神経代謝産物のレベルの低下とともに、炎症と老化に関連する神経変性表現型のプライミングに重要な意味を持つ結果の一群を反映している。

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

## ERRATUM

### Erratum to: Effects of Bisphenols A, AF, and S on Endochondral Ossification and the Transcriptome of Murine Limb Buds

[Lama Iskandarani](#), [Tessa McHattie](#), [Bernard Robaire](#), [Barbara F Hales](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Pages 163–173, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac001>

[Extract](#) ▲

*Toxicological Sciences*, kfab145, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab145>

In the originally published version of this manuscript, the images of Figs 8–12 were erroneously transposed and consequently incorrect for the legends beneath. Figure 9 published as Fig. 8; Fig. 10 as Fig. 9; Fig. 11 as Fig. 10; Fig. 12 as Fig. 11; and Fig. 8 as Fig. 12. Figure 8 should appear as Instead of Figure 9 should appear as: Instead of. Figure 10 should appear as: Instead of Figure 11 should appear as: Instead of Figure 12 should appear as: Instead of.

These errors have now been corrected online.

[View article](#)

## CORRIGENDA

### Corrigendum to: Children with Amalgam Dental Restorations Have Significantly Elevated Blood and Urine Mercury Levels

[Lei Yin](#), [Simon Lin](#), [Anne O Summers](#), [Van Roper](#), [Matthew J Campen](#) ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Page 174, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab156>

[Extract](#) ▲

*Toxicological Sciences*, 184(1): 104–126, 2021 <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab108>

In the article “Children with Amalgam Dental Restorations Have Significantly Elevated Blood and Urine Mercury Levels” (*Toxicological Sciences*, 184(1): 104–126), there were a block of data duplication errors in the last section of Table 4. Those errors have been corrected online.

[View article](#)

### Corrigendum to: Polychlorinated Biphenyl–Induced Reduction of Dopamine Transporter Expression as a Precursor to Parkinson's Disease–Associated Dopamine Toxicity

[W Michael Caudle](#), [Jason R Richardson](#), [Kristin C Delea](#), [Thomas S Guillot](#), [Minzheng Wang](#) ...

*Toxicological Sciences*, Volume 186, Issue 1, March 2022, Page 175, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab155>

[Extract](#) ▲

*Toxicological Sciences*, Volume 92, Issue 2, August 2006, Pages 490–499,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl018>

In the originally published version of this manuscript, the bar graph in Figure 1 shows the changes in striatal tyrosine hydroxylase, but the representative western blot in Figure 1 is duplicated in the 14 and 30 day groups. The authors determined that the wrong image was inserted into the figure, but that the densitometry data is correctly shown in the bar graph in Figure 1. The authors have corrected Figure 1 for the representative 30-day western blot as shown below.

This error has been corrected only in this Corrigendum, to preserve the published version of record.

[View article](#)

 [Front Matter](#)  [Table of Contents](#)

[All issues](#)[About Toxicological Sciences](#)[Editorial Board](#)[Policies](#)[Author Guidelines](#)[Facebook](#)[Twitter](#)[Purchase](#)[Recommend to your Library](#)[Advertising and Corporate Services](#)[Journals Career Network](#)

## 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](#)[LinkedIn](#)**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 © 2022 Oxford University Press

[Cookie Policy](#)[Privacy Policy](#)[Legal Notice](#)[Site Map](#)[Accessibility](#)