

Browse issues

Year 2022

Issue Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 1–187

[Browse by volume](#)



Volume 187, Issue 1

May 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 187, Issue 1, May 2022

TOXPOINT

Alternative Flavored Inhalable Products—A New Respiratory Hazard? FREE

Alayna P Tackett, Meghan E Rebuli

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 1–2,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac021>

[Extract](#) ▲

吸入式デバイスの新しいカテゴリーとして、吸入式エッセンシャルオイル（Füm、Monqなど）が登場し、電子タバコのようにフレーバー付きの吸入式製品に興味を持つユーザーを取り込んでいるようだが、ニコチンやタバコは含まれていない。これらの製品の多くは、健康志向の言葉（例：「オーガニック」「ナチュラル」）を使って製品を表現しています。健康志向の言葉を使ったパッケージや販促物は、製品に関連する害（Pearson et al., 2017; Sanders-Jackson et al., 2018）のユーザーの認識に影響を与え、この言葉を使うことで製品の魅力を高めることができます（Pearson et al., 2017; Sanders-Jackson et al., 2018）。これらの製品は毒性評価や臨床効果評価を受けていないため、これは公衆衛生の観点から潜在的に問題があり、懸念される。

これらの吸入式エッセンシャルオイル装置の多くは、特定の製品が「ベイプ（電子タバコ）より安全な代替品」であり、「スーパープラント」を使用して「自然に禁煙する」のに役立ち、「より健康でクリーン」であるという示唆的なマーケティング手法を利用している...

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

The Challenges of Predicting Drug-Induced QTc Prolongation in Humans



Jean-Pierre Valentin, Peter Ho mann, Catherine Ortemann-Renon, John Koerner, Jennifer Pierson ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 3–24,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac013>

Abstract ▲

本論文の内容は、医薬品開発における心臓の安全性を向上させることに焦点を当てた健康・環境科学研究所（HESI）コンソーシアムから派生したものである。非臨床の再分極試験と臨床の徹底的なQT（TQT）試験との間の整合性を評価するために、詳細な文献レビューが行われた。食品医薬品局およびHESIは、非臨床および臨床データの共同データベースを開発し、150の匿名化された医薬品候補のレトロスペクティブ解析を行い、3つの標準的な非臨床試験法の性能と臨床TQT試験所見を比較するとともに、明らかに矛盾している原因について検討しました。非臨床試験とは、機能的IKr電流阻害（Human ether-a-go-go related gene）、活動電位持続時間、動物における補正QT間隔（in vivo corrected QT）である。これらの非臨床試験法は、臨床的QT延長の陰性を予測する上で優れた特異性を示したが、臨床的QT延長の陽性を予測する上では比較的感度が低かった。検討の結果、28種類の不一致のTQT陽性薬が同定された。この論文では、QT延長の直接的及び間接的な機序の概要と、臨床TQT試験と非臨床試験との間に整合性がないことの理論的な理由を説明する。事例として、6種類の特異的で不一致のあるTQT陽性薬物を検討する。これらは、HESI/Food and Drug Administrationのユニークなデータベースから得られたものである。データが一致しない理由として、非臨床試験のデータが不十分であること、他の心筋イオンチャネルに対する薬剤の影響、心拍数の変化を含む薬剤の間接的かつ非電気生理学的効果などを強調したい。また、我々の評価に基づいて作成されたベストプラクティスについても概説する。

[View article](#)

BIOMARKERS

FEATURED

Proteomics Indicates Lactate Dehydrogenase Is Prognostic in Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure Patients and Reveals Altered Signaling Pathways FREE

Joel H Vazquez, Stefanie Kennon-McGill, Stephanie D Byrum, Samuel G Mackintosh, Hartmut Jaeschke ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 25–34,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac015>

Abstract ▲

急性肝不全（ALF）の早期死亡を予測するためのより良いバイオマーカーが必要とされている。そのため、NIH主催のAcute Liver Failure Study Groupのアセトアミノフェン誘発ALFの移植なし生存者（ $n = 28$ ）および非生存者（ $n = 30$ ）と対照ボランティア（ $n = 10$ ）から初期（試験1日目）と後期（3日目）の血清試料を入手した。ALFの発症初期に血清中で増加するタンパク質を同定するため、このコホートから、アラニンアミノトランスフェラーゼが3日目よりも1日目に低く、障害がピークに達する前の時点を示す人を選んだ（ $n = 10$ /群）。そして、その1日目のサンプルに対して、アンターゲットプロテオミクスを実施した。定量可能な1682個のタンパク質のうち、361個が対照群に対してALF患者で4倍以上上昇または低下し、そのうち16個は非生存群と生存群でさらに4倍以上上昇または低下しており、死亡予測の可能性を示しています。興味深いことに、バイオマーカーの1つは乳酸脱水素酵素（LDH）であり、これはほとんどの臨床検査室ですでに測定されているものである。プロテオミクスの結果を検証し、LDHの予後予測の可能性を確認するために、58人のALF患者の1日目と3日目の全サンプルのLDH活性を測定した。LDHは両日とも非生存者と生存者で上昇した。さらに、末期肝疾患モデルと同様の予後予測値を示し、King's College Criteriaを上回り、末期肝疾患モデルとLDHの組み合わせは、どちらかのみよりも優れていた。最後に、プロテオミクスデータのバイオインフォマティクス解析により、肝再生に重要であると思われる多数のシグナル伝達経路の変化が明らかにされた。全体として、我々はLDHがAPAP誘発ALFの死亡を予測できると結論づけた。

Urinary miRNA Profiles in Chronic Kidney Injury—Benefits of Extracellular Vesicle Enrichment and miRNAs as Potential Biomarkers for Renal Fibrosis, Glomerular Injury, and Endothelial Dysfunction Get access

Barbara Petzuch, Agnès Bénardeau, Lucas Hofmeister, Jutta Meyer, Elke Hartmann ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 35–50,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac028>

Abstract ▲

マイクロRNA (miRNA) は、遺伝子発現の調節因子であり、生理的な恒常性や疾患において重要な役割を担っています。生体内では、miRNAはタンパク質複合体や細胞外小胞 (EV) に含まれることがあります。尿中のmiRNAの変化は、慢性腎臓病 (CKD) のバイオマーカーとなる可能性が報告されています。そこで、肥満ZSF1ラットおよび高血圧レニントランスジェニックラットにおいて、腎障害の尿中タンパク質バイオマーカーと尿中miRNAプロファイルを比較検討した。さらに、尿中EV濃縮の有用性をin vivoで、尿中miRNAと腎線維化の関連性の可能性をin vitroで検討した。両モデルラットにおける腎臓の損傷は、病理組織学、タンパク尿、尿中タンパクバイオマーカーのレベル上昇によって確認されました。肥満ZSF1ラットでは、合計290のmiRNAが痩せた対照群と比較して上昇し、38のmiRNAが14–26週齢の間に変化していた。これらの38のmiRNAは、確立された尿中タンパク質バイオマーカーよりも疾患進行とよく相関していた。肥満ZSF1ラットで増加したmiRNAは、腎臓の炎症、線維化、糸球体傷害と関連していた。レニントランスジェニックラットの尿中EVでも8つのmiRNAが変化しており、その中には内皮機能障害に関与している可能性のあるものも含まれていた。EV濃縮により、in vitroおよびin vivoで腎線維化に関与するいくつかのmiRNAの数および検出レベルが増加した。この結果は、miRNA検出のためのEV濃縮の利点と、高血圧および肥満誘発性CKDにおける腎臓生理変化、腎線維化および糸球体損傷、疾患進行のバイオマーカーとしての総尿および尿中EV関連miRNAの可能性を示すものであった。

Chronic Hexavalent Chromium Exposure Upregulates the RNA Methyltransferase METTL3 Expression to Promote Cell Transformation, Cancer Stem Cell-Like Property, and Tumorigenesis [Get access](#)

Zhishan Wang, Mohammad Burhan Uddin, Jie Xie, Hua Tao, Patti C Zeidler-Erdely ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 51–61,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac023>

Abstract ▲

六価クロム[Cr(VI)]は、ヒトに肺がんを引き起こす環境発がん性物質として知られている。本研究では、六価クロムの発がん機構をエピトランスクリプトーム異常の役割に着目して検討した。Cr(VI)形質転換ヒト気管支上皮細胞、クロム酸被曝マウスおよびヒト肺を用い、Cr(VI)のエピトランスクリプトーム効果を測定した。マイクロアレイ解析、軟寒天コロニー形成、懸濁スフェロイド形成、マウス異種移植腫瘍形成アッセイにより、エピトランスクリプトーム効果および六価クロムによる細胞変化、癌幹細胞（CSC）様特性、腫瘍形成におけるその役割を決定した。その結果、六価クロムの慢性暴露は、六価クロム形質転換細胞およびクロメート暴露を原因とするマウスおよびヒト肺腫瘍において、総RNAのN6-メチルアデノシン（m6A）修飾およびRNA m6A methyltransferase like-3 (METTL3) レベルの増加から明らかのように、エピトランスコード異常を引き起こすことが明らかとなった。六価クロム形質転換細胞におけるMETTL3の発現をノックダウンすると、そのm6Aレベルが著しく低下し、マウスにおける形質転換表現型および腫瘍形成能が低下することが判明した。さらに、非形質転換細胞のMETTL3発現をノックダウンすると、慢性的な六価クロム曝露による細胞形質転換およびCSC様特性の誘発が有意に減少することが示された。本研究により、六価クロムへの慢性的な曝露は、RNAメチル化酵素METTL3の発現を上昇させることによりm6A RNA修飾を増加させ、細胞のエピトランスコードを変化させることができ、これが六価クロムによる細胞変態、CSC様特性および腫瘍形成に重要な役割を果たすことが明らかにされた。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Integrating Data From *In Vitro* New Approach Methodologies for Developmental Neurotoxicity [Get access](#)

In vivo 発達神経毒性 (DNT) 試験は、リソースを必要とし、化学物質の影響を受ける細胞プロセスに関する情報が不足している。この問題を解決するために、DNT の新しいアプローチ方法論 (NAM) が評価されている：微小電極アレイ神経細胞ネットワーク形成アッセイ、および増殖、アポトーシス、神経突起伸長、シナプス形成を評価するハイコンテンツイメージングである。(1) 幅広いスクリーニングにより、DNT の生物活性の高感度なマーカーが得られる、(2) 選択的な生物活性 (非細胞毒性濃度で生じる) は、破壊された機能プロセスを示す可能性がある、(3) 一部のエンドポイントにより、**in vivo** で DNT の証拠がある化学物質を最適に分類できる。このデータセットは、一般に公開されているデータから入手した全 57 種類のアッセイエンドポイントでスクリーニングされた 92 種類の化学物質で構成されており、これには DNT NAM 評価用化学物質の陽性 (53 種類) および陰性 (13 種類) が含まれる。DNT NAM バッテリーは、特に細胞毒性およびネットワーク接続性パラメータにおいて、DNT の生物活性の高感度マーカーを提供する。階層的クラスタリングにより、陽性化学物質を高感度 (93%) に分類するためには、細胞毒性を含む力価が重要であることが示唆されたが、機能プロセスの破壊のパターンを区別することはできなかった。一方、選択性のクラスタリングでは、活性の差のパターンが明らかになったが、感度は低かった (74%)。偽陰性は、テストした最大濃度や、現在のバッテリーが捉えた生物学のギャップなど、いくつかの限界と関連していた。本研究は、この多次元アッセイ系が DNT の生物活性の高感度バイオマーカーとなり、選択的活性が化学物質曝露の影響を受ける特定の機能プロセスに関する洞察をもたらし、さらなる研究の基礎となることを実証している。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

The Analgesic Dipyrone Affects Pregnancy Outcomes and Endocrine-Sensitive Endpoints in Female and Male Offspring Rats [Get access](#)

Marcella Tapias Passoni, Daniele Cristine Krebs Ribeiro, Samara Christina França de Almeida, Bruna Furtado da Costa, Nicole Grechi ...

Abstract

ジピロンは、多くの国で一般的に使用されている鎮痛・解熱薬です。一般に妊娠中は推奨されないが、多くの女性が妊娠期間中にジピロンを使用していることが知られている。本研究では、妊娠10–21日目に子宮内で曝露された雌雄の子ラットにおいて、ジピロンの内分泌および生殖への影響を検討した。妊娠ラットにジピロンを25、75および225 mg/kg/dayで経口投与した。子ラットの発育ランドマーク（anogenital index (AGI)、乳首の数、膣口、初発情、陰核前突）を評価した。発情周期の規則性、毎日の精子生産量、生殖器官の重量と病理組織学、ステロイドホルモンレベル、生殖機能の選択マーカーの遺伝子発現などの生殖パラメータは、成体で評価された。最高用量において、ジピロンはダムに着床後損失/胎児死亡の有意な増加および分娩の遅延を誘発した。最高用量で子宮内被曝した子どもは、内分泌かく乱作用のいくつかの初期マーカーにおいても有意な変化を示し、特に雌ではプロアンドロゲン作用を示すAGIの増加、雄ではアンチアンドロゲン反応を示す乳頭保持率の増加がみられた。思春期発症のマーカーや成年期の生殖パラメータには変化が見られなかった。これらの結果は、治療上適切な用量のジピロンに曝露することにより、妊娠後期および初期に検出可能な軽度の内分泌かく乱作用が誘発される可能性を示唆するものである。このような影響は、妊婦のジピロン使用や他の内分泌攪乱物質との共曝露の可能性を考慮すると、関連性があると思われる。

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

DNA Damage and Repair and Epigenetic Modification in the Role of Oxoguanine Glycosylase 1 in Brain Development

Get access

Shama Bhatia, Eliyas Arslan, Luis David Rodriguez-Hernandez, Robert Bonin, Peter G Wells

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 93–111,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac003>

Abstract ▲

オキソグアニン・グリコシラーゼ1 (OGG1) は、主に活性酸素によって引き起こされるDNA損傷である8-オキソグアニンを修復する酵素である。ヒトのOGG1多型はDNA修復の低下をもたらす、がんや糖尿病などの疾患のリスク上昇と関連するが、脳の発達におけるOGG1の役割は不明である。ここでは、生後2-3ヶ月のOgg1ノックアウトマウスが、遺伝子および性別に依存したDNA損傷（鎖切断）の増加とエピジェネティックなDNAメチル化マーク（5-メチルシトシン、5-ヒドロキシメチルシトシン）の減少を示し、いずれも小脳カルビンビン値の上昇と関連していることを示している。海馬のシナプス後機能低下、加齢に伴う体重変化、目標指向性反復行動、不安・恐怖、物体認識・空間記憶、協調運動、驚愕反応などの行動検査に反映される脳機能の障害が認められた。これらの結果は、OGG1がDNA修復活性とエピジェネティック修飾因子としての役割の両方を介して、正常な脳の発達に重要な役割を果たしており、OGG1の欠損は神経発達障害につながる可能性があることを示唆している。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Chemical Screening in an Estrogen Receptor Transactivation Assay With Metabolic Competence Get access

Kristen Hopperstad, Danica E DeGroot, Todd Zurlinden, Cassandra Brinkman, Russell S Thomas ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 112–126,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac019>

[Abstract](#) ▲

米国環境保護庁は、内分泌活性物質の潜在的な生物学的影響を動物実験を用いずに評価するため、ハイスループットスクリーニングデータの活用を続けている。ハイスループット試験法における試験管内代謝の範囲と必要性を判断するには、毒性関連エンドポイントに対する異種物質変換の影響を評価する大規模データセットを作成することが必要である。本研究の目的は、VM7Lucエストロゲン受容体トランスアクチベーションアッセイ (ERTA) において、アルギン酸代謝酵素固定化法を用いて768種類のToxCast化学物質群をスクリーニングすることであった。エストロゲン作用と代謝に依存した生物活性の変化を同定するために、代謝の有無にかかわらず化学物質をスクリーニングした。エストロゲン作用のヒットコールに基づくと、85の化学物質は両方の測定モードで活性を示し、16の化学物質は代謝なしでのみ活性を示し、27の化学物質は代謝ありでのみ活性を示した。

また、濃度反応曲線のシフトを評価する新しい代謝曲線シフト法を用いて、これらのエストロゲン性化学物質のうち29物質が生物活性化され、59物質が生物不活性化されると同定された。また、化学物質の生体内変換経路とその代謝物をインシリコで予測し、変換に関連する ERTA 効果の可能性を機構的に明らかにした。本研究では、ERTA の代謝依存的な生理活性の変化に関連する新規化学物質をプロファイリングし、観察されたエストロゲン作用の原因となる生変換経路と推定される代謝物を示唆するものであった。本データは、多様な化学物質ライブラリーにおける代謝依存的な作用の範囲を示し、内分泌およびその他の毒性に関連する健康影響に対する内在性異性体代謝の役割を評価する必要性を強調するものである。

[View article](#)

FEATURED

Use of Physiologically Based Kinetic Modeling-Facilitated Reverse Dosimetry to Predict *In Vivo* Acute Toxicity of Tetrodotoxin in Rodents

Annelies Noorlander, Mengying Zhang, Bennard van Ravenzwaay, Ivonne M C M Rietjens

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 127–138,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac022>

Abstract ▲

本研究では、新しい *in vitro/in silico* 定量的 *in vitro-in vivo* 外挿法 (QIVIVE) を用いて、テトロドトキシン (TTX) の齧歯類の *in vivo* 神経毒性を予測する能力を評価した。ラット新生児皮質細胞を用いた多電極アレイアッセイおよびマウス *neuro-2a* 細胞を用いた効果試験で得られた TTX の *in vitro* 濃度反応データを、ラットおよびマウスで新たに開発した TTX の生理学的動態 (PBK) モデルにより *in vivo* 用量反応データへ定量的に外挿した。PBK モデルには、腎臓からの排泄を考慮した腎臓コンパートメントを組み込むことが重要であることが判明した。この予測結果を評価するために、QIVIVE が導き出した用量反応データを、ラットおよびマウスにおける経口および非経口投与時の神経毒性に関する *in vivo* データと比較しました。その結果、ラットおよびマウスともに、予測された用量反応データは、利用可能な *in vivo* 試験のデータとよく一致することが明らかとなった。このことから、PBK モデリングに基づく *in vitro* TTX 効果データの予備的な投与は、TTX の *in vivo* 神経毒性を適切に予測でき、この手法の新しい原理を証明することができたと結論づけた。

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Characterization of the Mechanistic Linkages Between Iodothyronine Deiodinase Inhibition and Impaired Thyroid-Mediated Growth and Development in *Xenopus laevis* Using Iopanoic Acid [Get access](#)

Jonathan T Haselman, Jennifer H Olker, Patricia A Kosian, Joseph J Korte, Jeffrey S Denny ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 139–149,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac014>

Abstract ▲

ヨードチロニンデイオジナーゼ (DIO) は、甲状腺を介した両生類の変態において、組織特異的な甲状腺ホルモン量に影響を与える重要な酵素です。甲状腺系を破壊する可能性のある化学物質の評価という大きな流れの中で、DIOに対する化学物質の活性は、米国EPAのToxCastプログラムの一環として、ハイスループット *in vitro* スクリーニングアッセイを用いて評価されています。しかし、既存のデータギャップにより、*in vitro* での DIOs の化学物質阻害と生態リスク評価に関連する *in vivo* の結果との間にいかなる推論もできない。本研究では、モデルDIO阻害剤であるイオパン酸 (IOP) を用いて、実験室モデル種 (*Xenopus laevis*) で標的データを作成し、*in vitro* での効力、*in vivo* での生化学反応、および生物学的有害事象の間の関連性を特徴付けることを目指した。IOPのDIOに対する *in vitro* 効力は、以前に開発した *in vitro* スクリーニングアッセイを用いて評価したところ、濃度依存的にヒトDIO1 (IC₅₀: 97 nM) およびDIO2 (IC₅₀: 231 nM) を阻害したが、ヒトおよび*X. laevis* DIO3はアッセイの条件下では阻害されなかった。*X. laevis* 幼虫を0, 2.6, 5.3, 10.5 μM IOPに *in vivo* 曝露すると、甲状腺および血漿中に高サイロキシン血症と一致する甲状腺関連生化学プロファイルが認められたが、最高2曝露濃度において変態の遅延と有意な成長低下が見られた。*dio* 遺伝子発現の個体発生を独自に評価した結果、既存の文献と合わせて、IOPを介した作用が両生類の変態を変化させるDIO2抑制の有害な結果経路であると提案した解釈が支持されました。この研究は、*in vitro* の生物活性データから規制当局が懸念する *in vivo* の結果を予測するために必要なメカニズムのデータの種類を明らかにするものである。

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Dioxin Disrupts Thyroid Hormone and Glucocorticoid Induction of *klf9*, a Master Regulator of Frog Metamorphosis

Get access [David T Han](#), [Weichen Zhao](#), [Wade H Powell](#)

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 150–161,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac017>

Abstract ▲

カエルの変態は、甲状腺ホルモン (TH) とグルココルチコイド (GC) により制御されている。変態は、アリール炭化水素受容体 (AHR) アゴニストである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) によって阻害されやすいことが分かっている。変態を制御する内分泌カスケードの即時型遺伝子である Krüppel-like factor 9 (*klf9*) は、両ホルモンによって相乗的に発現が誘導される。この過程は、上流のエンハンサー・クラスターである *klf9* シナジー・モジュール (KSM) を介して行われる。*klf9* は、T₃ (50 nM) で6倍、CORT (100 nM) で4倍、TCDD (175 nM) で3倍、それぞれ誘導されることがわかった。CORTとTCDD、またはT₃とTCDDを併用すると、それぞれ7倍と11倍、3剤併用では15倍の*klf9*が誘導された。*Xenopus tropicalis klf9*の上流領域からエンハンサーを抽出し、トランスアクティベートアッセイを行った。KSMを含む領域は、強いT₃応答とより大きなT₃/CORT応答を媒介したが、TCDDによる誘導は、5つのAHR応答要素 (AHRE) を含む約1kb離れた上流の領域によって媒介された。この領域は、GC応答配列がない場合でもCORT応答を誘導することから、タンパク質間相互作用が介在していることが示唆された。機能的なAHREクラスターはヒトゲノムに位置的に保存されており、*klf9*はHepG2細胞においてTCDDとTHによって誘導された。これらの結果は、AHRが上流のAHREに結合することが、TCDDによる内分泌制御の*klf9*発現および変態の阻害の初期のキーイベントであることを示している。

Microvesicle-Derived miRNAs Regulate Proinflammatory Macrophage Activation in the Lung Following Ozone Exposure

Get access

Jonathan M Carnino, Heedoo Lee, Ley Cody Smith, Vasanthi R Sunil, Raymond C Rancourt ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 162–174,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac025>

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Metabolites of Synthetic Cannabinoid 5F-MDMB-PINACA Retain Affinity, Act as High Efficacy Agonists and Exhibit Atypical Pharmacodynamic Properties at CB1 Receptors

Get access

Christian V Cabanlong, Lauren N Russell, William E Fantegrossi, Paul L Prather

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Pages 175–185,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac024>

[Abstract ▲](#)

合成カンナビノイド受容体作動薬（SCRA）は、乱用される精神作用物質の大きなグループであり、死を含む、大麻では観察されない多数の毒性作用を誘発する。第3世代のSCRAである5F-MDMB-PINACA（別名5F-ADB）の乱用は、40件以上の死亡事故と関連しています。このSCRAは、いくつかの活性な第I相代謝物に代謝され、エステル加水分解代謝物である5F-MDMB-PINACA-M7（M7）の死後血清濃度が過剰に高くなることが知られている。M7（および他の活性代謝物）の高い血清濃度が5F-MDMB-PINACA毒性に寄与することが示唆されているが、M7のCB1受容体への親和性は不明であり、5F-MDMB-PINACAおよびその活性代謝物の薬理動態をより完全に把握する必要がある。今回発表した競合結合試験およびGタンパク質調節試験により、5F-MDMB-PINACAおよび第2のN-5-ヒドロキシペンチル代謝物（M2）がnMの親和性を示し、CB1受容体で高い効力を持つアゴニストとして作用するという報告が確認された。また、M7はCB1受容体に対して高い効果を示すが、今回初めて、低いM親和性しか保持していないことが示された。リモナバントは、5F-MDMB-PINACAによって生じるGタンパク質の活性化に対して、 $\Delta 9$ -THCまたはその代謝物とは異なる拮抗作用を示すことが経験的に導かれたKb値によって示された。5F-MDMB-PINACAとその代謝物を慢性的に投与すると、CB1のダウンレギュレーションが起こるが、5F-MDMB-PINACAのみが脱感作をもたらすことが示された。M7はCB1親和性/効力が低いためin vivoでの研究はできなかったが、M2とTHCはともにマウスにおいて運動量の抑制とCB1を介した用量依存的な低体温および鎮痛をもたらす。これらのデータは、5F-MDMB-PINACAが代謝されてCB1受容体に特異的な薬理学的特性を示す活性化化合物となり、それが親薬物と蓄積して重篤な毒性を示す可能性を示唆するこれまでの研究を確認・発展させるものである。

[View article](#)

CORRIGENDUM

Corrigendum to: Thyroid Disruptors: Extrathyroidal Sites of Chemical Action and Neurodevelopmental Outcome—An Examination Using Triclosan and Perfluorohexane Sulfonate ^{FREE} Mary E Gilbert, Katherine L O'Shaughnessy, Susan E Thomas, Cal Riutta, Carmen R Wood ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 1, May 2022, Page 186,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac026>

Extract ▲

トキシコロジー・サイエンス、183 巻、1 号、2021 年 9 月、195-213 ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab080>。

本原稿の初出版において、補足表 1 に示されたデータに誤りがあった。血清 T3」の 3 列目の 4 行目には 27%の減少を表示すべきであり、「血清 T4」の「PN22 PFHxS」では 76%ではなく 24%の減少を表示すべきである。「胎児 / 子犬 T4」の項では、3 つの細胞に統計的有意性を示す * が追加されている。また、「Fetus/Pup T4」の項では、3 つのセルに統計的有意性を示す*が追加されている。これらの誤りはオンラインで修正されました。

[View article](#)

CORRECTION

Correction to: Newborn Mice Lacking the Gene for *Cyp1a1* Are More Susceptible to Oxygen-Mediated Lung Injury, and Are Rescued by Postnatal β -Naphthoflavone Administration: Implications for Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants ^{FREE}

Extract ▲

トキシコロジー・サイエンス、157 巻、1 号、2017 年 5 月、260-271 ページ、<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx036>

本原稿の原版では、図3の代表的な病理スライドのうち2枚（3Fと3H）が過度に類似しています。

3Hを別の病理スライドに置き換えた最新の図3を以下に掲載します。

これらの内容は、公開されたバージョンの記録を保持するために、この訂正通知でのみ修正されました。

[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

[Publish journals with us](#)

[University press partners](#)

[What we publish](#)

[New features](#)

[Open access](#)

[Purchasing](#)

[Get help with access](#)

[Institutional account management](#)

[Accessibility](#)

[Contact us](#)

[Advertising](#)

[Media enquiries](#)

[Legal and policy](#)

[Oxford University Press](#)

[News](#)

[Oxford Languages](#)

[Epigeum](#)

[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

[Legal notice](#)

[Cookie policy](#)

[Privacy policy](#)