

Browse issues

Year 2022

Issue Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 189–354

[Browse by volume](#)



Volume 187, Issue 2

June 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 187, Issue 2, June 2022

IN-DEPTH REVIEW

Multi-Omics Strategies for Investigating the Microbiome in Toxicology Research [Get access](#)

Ethan W Morgan, Gary H Perdew, Andrew D Patterson

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 189–213,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac029>

Abstract ▲

宿主の体内や体外に存在する微生物群は、環境汚染物質、毒性化合物、その他の異種生物化合物と接触している。これらの細菌、真菌、ウイルス、古細菌の群集は、化合物を異化し、新しい代謝物を生産する多様な代謝能力を有しています。微生物が化学物質の体内動態を変化させることから、マイクロバイオーームは毒性学にとって重要な研究対象である。シーケンシングとメタボロミクス技術により、急性または長期の生体異物への曝露によって変化するマイクロバイオーームの研究が可能になった。これらの研究は、すでに従来の毒性学的理解に貢献し、その解釈の転換に役立っている。このレビューの目的は、毒物学の文脈で微生物を特徴付けるために使用される現在の方法の調査を提供することである。これには、オーミックベースの実験を行うために一般的に使用されている技術、それぞれの長所と短所、そして将来的な技術によって現在の短所をどのように解決できるかを議論することが含まれる。

最後に、マイクロバイオーム研究が毒性学的メカニズムの因果関係を説明することを妨げている共通の前提についての展望を述べる。

[View article](#)

FORUM

Assessing Safety Without Animal Testing: The Road Ahead

[Get access](#)

[George P Daston](#), [Catherine Mahony](#), [Russell S Thomas](#), [Mathieu Vinken](#)

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 214–218,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac039>

[Extract ▼](#) [View article](#)

BIOMARKERS

Universal Accessible Biomarkers of Drug-Induced Tissue Injury and Systemic Inflammation in Rat: Performance Assessment of TIMP-1, A2M, AGP, NGAL, and Albumin [Get access](#)

[Katerina Vlasakova](#), [Jennifer Bourque](#), [Wendy J Bailey](#), [Shetal Patel](#), [Elizabeth G Besteman](#)

...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 219–233,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac030>

[Abstract ▲](#)

血中バイオマーカーを用いて、あらゆる組織における薬物誘発性組織傷害（DITI）や全身性炎症をモニターすることができれば、潜在的な薬物依存性を理解するための初期の探索的動物実験において貴重なツールとなります。ここでは、DITIと全身性炎症反応（SIR）の血液ベースのバイオマーカーとして、従来の血清パラメータであるアルブミンに加え、組織リモデリングと炎症の4つのバイオマーカー（ $\alpha 2$ -マクログロブリン[A2M]、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質[AGP]、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（NGAL）、組織メタロプロテイナーゼの阻害剤（TIMP-1））を評価した結果を述べる。様々な末端器官毒性またはSIRを伴う51の短期ラットin vivo試験でバイオマーカーの性能を評価し、相対的な性能を比較するために受信者動作特性曲線を作成した。4つのバイオマーカーはすべて、DITIとSIRを検出する能力が高く、曲線下面積（AU）はR.V2～R.Vであったが、TIMP-1は最高の感度（W50の特異度で）10を達成し、AGP、NGAL、A2Mは510～520であった。

アルブミンのAUCは0.7で、感度は39%であった。A2Mは、SIRのみを用いた研究で最も優れたパフォーマンスを示した（AUC 0.91）。薬物による血管傷害を含む研究のサブセットでは、TIMP-1が0.96のAUCで最も優れたパフォーマンスを示しました。CN毒性のあるサンプルでは、すべてのバイオマーカーの性能が低いことが観察された。まとめると、TIMP-1、A2M、AGP、NGALは、DITIおよびSIRの高感度でアクセス可能なバイオマーカーとしての性能を示し、初期の探索的ラット安全性試験などにおいて、薬剤誘発性障害に関連する用量レベルを迅速に特定するための普遍的アクセス可能な組織毒性のバイオマーカーとして適用できる可能性を支持しました。

[View article](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Effects of Bisphenols A, AF, and S on Endochondral Ossification and the Transcriptome of Murine Limb Buds [Get access](#)

Lama Iskandarani, Tessa McHattie, Bernard Robaire, Barbara F Hales

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 234–253,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab145>

Abstract ▲

ビスフェノール類は、ポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂の製造によく使用される化学物質の一種です。ビスフェノールA（BPA）の暴露は様々な悪影響を及ぼすため、現在、ビスフェノールAF（BPAF）やビスフェノールS（BPS）など、BPAに代わる多くの代替物質が消費者向け製品に登場しています。我々は、3種類のビスフェノール類が軟骨内骨化およびトランスクリプトームに及ぼす影響を、マウス四肢芽培養系で決定した。前肢の胚は、ビヒクル、BPA、BPAF、またはBPSの存在下で培養された。BPA（ $\geq 10\text{M}$ ）、BPAF（ $\geq 1\text{M}$ ）、BPS（ $\geq 50\text{M}$ ）は肥大した軟骨細胞および骨芽細胞の分化を抑制した。軟骨形成は、 50M 以上のBPA、 5M 以上のBPAF、 100M のBPSへの曝露により抑制され、骨形成は 100M BPAまたは 10M BPAFでほぼ完全に停止した。RNA シーケンス解析の結果、時間および濃度とともに発現量の異なる遺伝子の総数が増加した。BPAは63個の遺伝子、BPAFは554個の遺伝子、BPSは95 個の遺伝子に影響を及ぼした。BPA は 63個の遺伝子に影響を与え、BPAF は 554 個の遺伝子に影響を与え、BPS は 95 個の遺伝子に影響を与えた。

BPA と BPAF を投与した肢では、Rho 特異的グアニンヌクレオチド解離阻害剤 (RhoGDI) シグナル伝達遺伝子がダウンレギュレートされていた。また、BPAとBPSに暴露すると、コレステロールの生合成に関わる主要遺伝子の発現が上昇し、BPAFに暴露すると、骨形成に関わる遺伝子やp53シグナル伝達経路の遺伝子の発現が上昇することがわかった。これらのデータから、BPAFはBPAよりも軟骨内骨化に対して有害であり、一方、BPSはBPAと同程度の毒性である可能性が示唆された。

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

Gestational Cd Exposure in the CD-1 Mouse Sex-Specifically Disrupts Essential Metal Ion Homeostasis Get access

Thomas W Jackson, Oliver Baars, Scott M Belcher

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 254–266,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac027>

Abstract ▲

CD-1マウスにおいて、カドミウム (Cd) への妊娠期のみの曝露は、雌特有の肝インスリン抵抗性、代謝障害、および肥満を引き起こす。カドミウムの取り込みと必須金属濃度の変化の性差が代謝の結果に寄与するかどうかを評価するために、500ppb CdCl₂ 周産期曝露した雌雄の子供の胎盤と肝臓のカドミウムと必須金属濃度を定量化した。曝露により、母体肝臓のCd濃度が364 µg/kgとなり、非職業被曝者の肝臓に見られる濃度と同程度に上昇した。妊娠18日目には、胎盤のカドミウムとマンガン濃度は、曝露した男女で有意に増加し、亜鉛は女性で有意に減少した。胎盤効率、GD18に曝露された男性で有意に低下していた。曝露した雌の肝臓では、肝カドミウム濃度の上昇と亜鉛の出生前の一過性の増加が観察された。胎児および成体肝臓の鉄濃度は男女ともに低下し、肝臓の亜鉛、鉄およびマンガンは被ばくした雌で減少が認められた。GD18 胎盤および肝臓のメタロチオネイン mRNA 発現を解析した結果、胎盤のメタロチオネインは男女ともに Cdによる有意な発現上昇を示し、胎児肝のメタロチオネインは曝露した雌で有意な減少を示した。胎盤では、金属イオンの取り込みを担う金属イオントランスポーターの発現が、曝露した雌で増加した。曝露した雌成体の肝臓では、2価陽イオンのインポーター (Slc39a14/Zip14) の発現が減少し、一方、主要なエキスポーター (Slc30a10/ZnT10) の発現は上昇した。これらの知見は、カドが女性の胎盤を優先的に通過して肝臓に蓄積し、代謝障害に伴う金属イオン濃度の調節障害を生産にわたって引き起こすことを示すものである。

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

A Model of Human Small Airway on a Chip for Studies of Subacute Effects of Inhalation Toxicants [Get access](#)

Courtney Sakolish, Andrei Georgescu, Dan Dongeun Huh, Ivan Rusyn

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 267–278,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac036>

Abstract ▲

急性吸入障害の試験は動物を用いて行われる。しかし、*in vitro*の強固なヒト細胞ベースの代替法が数多く開発され、試験されている。これらのモデルは、トランスウェル上の気液界面における細胞株又は初代細胞の培養から、より複雑で生理的に関連した流動及び機械的刺激に対応した組織チップまで、その複雑さは様々である。前者は比較的容易に構築でき、中・高スループットで試験可能であるが、後者は特殊な装置を必要とし、スループットにも欠ける。そこで本研究では、分化した肺組織の作製を可能にしながら、簡単に製造できる装置を開発した。この多層マイクロ流体デバイスは、初代ヒト小気道上皮細胞と肺微小血管内皮細胞を生理的条件下で最長18日間共培養でき、遠位肺の実質-血管界面を再現することが可能です。また、このエアウェイオンチップの吸入毒性学への応用の可能性を探るため、乾燥流動空気、リポポリサッカライド、粒子状物質、ヨードメタンなど、呼吸器に悪影響を及ぼすことが知られている有害刺激を人工気道上皮に直接ガス/エアロゾルで暴露できるシステムを考案した。本研究では、吸入曝露による小気道上皮の生化学的（乳酸脱水素酵素）、バリア（デキストラン透過性）、機能的（繊毛運動）、分子（各種マーカーのイメージング）表現型における異常な変化を示す定量的かつ高コンテンツなデータを作成した。本研究は、吸入毒物の亜急性影響に関する中・高スループット研究に利用可能なチップ上のヒト小気道の*in vitro*モデルを確立した点で意義がある。

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

FEATURED

E-Cigarette (E-Cig) Liquid Composition and Operational Voltage Define the *In Vitro* Toxicity of Δ^8 Tetrahydrocannabinol/Vitamin E Acetate (Δ^8 THC/VEA) E-Cig Aerosols FREE

Antonella Marrocco, Dilpreet Singh, David C Christiani, Philip Demokritou

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 279–297,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac047>

Abstract ▲

2019年に米国で発生した電子タバコ (e-cig)、またはVaping, Associated Acute Lung Injury (EVALI) は、患者の生体試料からのVEA検出により裏付けられたように、 Δ^8 tetrahydrocannabinol (Δ^8 THC) を含むeリキッド中のビタミンEアセテート (VEA) の存在と関連があるとされています。しかし、EVALIの発症メカニズムや電子タバコの排ガスの複雑な物理化学的特性は依然として不明であり、ベープによる健康リスクへの懸念が高まっています。本研究では、 Δ^8 THC/VEAの電子タバコ用リキッドと電子タバコの動作電圧が電子タバコのエアロゾルの *in vitro* 毒性に及ぼす影響について調査しています。新しいE-cig Exposure Generation Systemプラットフォームを使用して、 Δ^8 THC/VEAまたはニコチンベースの電子リキッドパネルから3.7または5Vで電子タバコエアロゾルを生成して特性評価した。ヒト肺Calu-細胞およびTHP-1単球を、収集した電子タバコエアロゾル凝縮物を調整した細胞培養液に、85および257 puffs/m²の肺表面用量で24時間暴露し、その後特定の毒性エンドポイント（細胞障害、代謝活性、活性酸素種生成、アポトーシス、炎症サイトカインなど）が評価された。ニコチンベースのeリキッドと比較して、 Δ^8 THC/VEAからは、特に5Vにおいて高濃度のガス状揮発性有機化合物が放出された。エアロゾル中の放出PM_{2.5}濃度は、5Vでは Δ^8 THC/VEAが高く、3.7Vではニコチンベースのeリキッドで平均的であった。THP-1細胞では、ニコチンベースのeリキッドのエアロゾルが Δ^8 THC/VEAエアロゾルよりも高い生物活性を示したが、Calu-細胞では明らかな違いはなかった。重要なことは、 Δ^8 THCのVEAとニコチンベースのeリキッドのメントールフレーバーの存在が、特に5Vにおいて、両方の細胞株でエアロゾルの細胞毒性を増加させたことである。

本研究では、 $\Delta 8$ THC/VEAおよびニコチン電子タバコ凝縮物の曝露モデルの物理化学的および毒性学的特性を系統的に調査し、これらの混合物の熱分解によって、吸入時に急性肺障害を引き起こす可能性のある相乗作用を持つ有害物質が生成されることを実証した。

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

Impact of Neonatal Activation of Nuclear Receptor CAR (NR1I3) on Cyp2 Gene Expression in Adult Mouse Liver Get access

Aram Shin, David J Waxman

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 298–310,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac032>

Abstract ▲

環境化学物質への周産期の曝露は、発達を再プログラムし、その後の疾患感受性を変化させることが提唱されている。このことを裏付けるように、TCPOBOによる新生児期の核内受容体構成的アンドロスタン受容体 (CAR (Nr1i3)) の活性化は、マウス肝 Cyp2遺伝子の成体への持続的発現を誘導し、生後初期の曝露による長期的エピジェネティックメモリーに起因すると以前報告されている。今回、我々は、以前と同じ高用量の新生児期のTCPOBO曝露 (3 mg/kg, 15x ED50) が、確かに長期間 (12週間) 肝Cyp2の発現増加を誘導することを確認した。しかし、その発現持続性は、肝臓組織中に残存するTCPOBOで十分に説明できることを示した。新生児期のTCPOBO投与量を22倍 (0.67x ED50) に減量して組織中のTCPOBOの長期残存を排除したところ、新生児期の強いCyp2発現増加が得られたが、成熟期まで持続することはなかった。さらに、新生児期のED50域のTCPOBO曝露は、その後の低用量TCPOBO投与に対してマウスを感作させなかった。一方、CARとPXRの短半減期 ($t_{1/2} = 8$ 時間) アゴニストであるフェノバルビタール (Nr1i2) の新生児投与は、Cyp2遺伝子の高レベルな新生児活性化を誘導し、成体における低用量のフェノバルビタール曝露に対する反応性を、Cyp2b1の発現増加あるいはCyp2c5の発現減少のいずれか一方によって変化させることも確認された。このように、新生児期の異種物質への曝露は、肝Cyp2遺伝子を再プログラムし、その後の曝露に対する反応性を変化させる可能性がある。これらの知見は、幼少期の環境化学物質曝露の長期的影響を評価する際に、異種物質の用量、半減期、組織内残留性を慎重に考慮する必要性を強調するものである。

LINC00173 Interacts With DNMT1 to Regulate LINC00173 Expression via Promoter Methylation in Hydroquinone-Induced Malignantly Transformed TK6 Cells and Benzene-Exposed Workers Get access

Haiqiao Zhang, Zhijie Pan, Xiaoxuan Ling, Qiang Tan, Qian Yuan ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 311–324,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac004>

Abstract ▲

ベンゼンおよびその代謝物であるヒドロキノン (HQ) への長期暴露は、急性骨髄性白血病に因果関係があると考えられている。しかし、LINC00173 (long intergenic nonprotein coding RNA 173) の異常発現が急性骨髄性白血病の病態を制御するメカニズムは完全には解明されていない。ここでは、GEPIA、CCLEデータベース、ベンゼン暴露作業員、B細胞性非ホジキンリンパ腫、K562、U937、またはHQ誘導悪性形質転換TK6 (HQ-MT細胞) において、LINC00173の発現が減少しDNAメチルトランスフェラーゼ1 (DNMT1) の発現が増加し、LINC00173プロモーターのメチル化がLINC00173発現と負に相関していたことが明らかにされました。さらに、5-aza-2'-deoxycytidine (DNAメチル化酵素阻害剤) またはtrichostatin A (ヒストン脱アセチル化阻害剤) で処理したHQ-MT細胞では、DNAプロモーターメチル化レベルの減少によりLINC00173の発現は回復した。CRISPR/Cas9でDNMT1をノックアウトしたHQ-MT細胞では、LINC00173の発現が回復し、そのプロモーターのDNAメチル化が抑制されるとともに、プロモーターへのDNMT1の濃縮が抑制された。LINC00173の過剰発現は、HQ-MT細胞におけるDNMT1の発現、細胞増殖、腫瘍増殖、シスプラチンに対する化学感受性の増強、およびアポトーシスを阻害した。LINC00173はDNMT1と相互作用し、LINC00173プロモーターのメチル化を制御している。全体として、本研究は、DNMT1とLINC00173の相互作用が、そのプロモーターメチル化レベルを調節することによってLINC00173の発現を制御し、したがって、*in vitro*および*in vivo*でHQ-MT細胞の機能を調節し、ベンゼン誘発性腫瘍の新しい治療標的を提供する証拠を提供した。

The Ahr2-Dependent *wfikkn1* Gene Influences Zebrafish Transcriptome, Proteome, and Behavior

[Get access](#)

Prarthana Shankar, Gloria R Garcia, Jane K La Du, Christopher M Sullivan, Cheryl L Dunham

...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 325–344,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac037>

Abstract ▲

アリール炭化水素受容体 (AHR) は脊椎動物の発生に必須であり、多環芳香族炭化水素 (PAHs) や 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) などの外来化学物質によっても活性化される。AHRの活性化はよく知られているが、その下流の分子シグナルイベントの役割はほとんど知られていない。受精後 48 時間に PAH や TCDD に曝露したゼブラフィッシュのトランスクリプトーム解析から、*wfikkn1* が *cyp1a* (AHR 活性化のマーカー) と高い共発現を示すことを発見した。そこで、*wfikkn1* が AHR シグナルに関与していると考え、TCDD に曝露したゼブラフィッシュでは *wfikkn1* の発現が Ahr2 (ヒト AHR のゼブラフィッシュオルトログ) 依存的であることを明らかにした。*wfikkn1* の機能解析を行うため、*wfikkn1* のエクソンを 16bp 欠損させた CRISPR-Cas9 変異株を作成し、野生型と変異株をジメチルスルホキシドまたは TCDD に曝露した。48-hpf mRNA配列解析の結果、各処理組み合わせの間で700以上の遺伝子が異なって発現していた ($p < .05$, $\log_2FC > 1$)。このことから、*wfikkn1*が48hpfトランスクリプトームとTCDDによる発現変化の両方を変化させる重要な役割を担っていることが示唆された。また、質量分析に基づくプロテオミクスにより、48hpfの野生型と変異体において325個の有意な発現量の異なるタンパク質が検出された。その結果、*wfikkn1* は骨格筋の発達に関与し、TCDD 被曝後の神経経路に関与していることが機能的濃縮により明らかになった。変異体ゼブラフィッシュは、形態的には正常であったが、すべてのライフステージで顕著な行動欠損を示し、*Wfikkn1* の欠損はすべてのライフステージで TCDD 誘発行動の影響を有意に変化させなかった。結論として、*wfikkn1* は TCDD の顕性毒性には大きく関与していないようだが、AHR シグナルカスケードの必要な機能メンバーである可能性が高いことが示された。

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

Higher R2* in the Red Nucleus Is Associated With Lead Exposure in an Asymptomatic Welder Cohort ^{FREE}

Janina Manzieri Prado-Rico, Eun-Young Lee, Ernest W Wang, Jeff D Yanosky, Lan Kong ...

Toxicological Sciences, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 345–354,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac035>

Abstract ▲

鉛は非必須金属であり、溶接ヒュームの共曝露となる可能性がある。前臨床データでは、鉛は鉄の調節に影響を及ぼす可能性があることが示されている。本研究では、慢性的な溶接ヒューム曝露を受けた労働者の血中鉛濃度と脳内鉄蓄積との関連について、小脳および基底核の鉄過剰領域に焦点を当てて調査した。29人の対照者と42人の溶接工から職業暴露、全血金属、脳MRIデータを入力した。R2* (1/T2*) とR1 (T1緩和率) の値は、それぞれ脳内鉄とマンガン含有量の推定に使用された。血中金属と脳内R2* (赤核 [RN]、歯状核、尾状核、被殻、淡蒼球、黒質) を群間比較した。脳内R2*値と被曝指標との関連性を各群で検証し、解析は潜在的交絡因子で調整した。溶接工は、全血中の鉛、マンガン、鉄、銅の濃度が有意に高かった。溶接工はR2* RNも高かったが (p = 0.002)、R1ではなかった。2次多項式により、R2* RNと長期溶接暴露の指標との関連がモデル化された。溶接工では、対照群ではなく、R2* RNが全血鉛 (r = 0.54, p = 0.003) と正の相関を示し、全血マンガン (r = -0.43, p = 0.02) と負の相関を示した。血中鉛の高値と血中マンガンの低値は、高RN R2*の分散を独立に説明した。これらのデータを総合すると、RN R2*値が高いことは、溶接工の鉛曝露を示す可能性があることが示唆される。鉛は神経毒であることが知られているので、この所見を確認し、その科学的および公衆/職業上の健康への影響を確認するために、さらなる研究が必要である。

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



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 Oxford Academic](#)

[Publish journals with us](#)

[University press partners](#)

[What we publish](#)

[New features](#)

[Authoring](#)

[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](#)