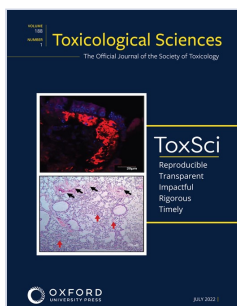


Browse issues

Year 2022

Issue Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 1–141

[Browse by volume](#)



Volume 188, Issue 1

July 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 188, Issue 1, July 2022

TOXPOINT

Cannabinoid Vaping Products Present Novel Challenges for Assessment of Respiratory Health Effects ^{FREE}

[Charlotte A Love](#), [Kevin D Schichlein](#), [Phillip W Clapp](#), [Ilona Jaspers](#)

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 1–3,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac050>

[Extract](#) ▲

Δ9-テトラヒドロカンナビノール (Δ9-THC)、Δ8-テトラヒドロカンナビノール (Δ8-THC)、カンナビジオール (CBD) 製品を含むカンナビノイド・ベープ製品が急速に人気を集めています。2020年2月時点で2807人の入院患者と68人の死亡者を含む電子タバコ、またはベープ、製品使用関連肺損傷 (EVALI) の最近の発生により、カンナビノイドベープ製品の健康への悪影響が懸念されている (CDC、2020年)。EVALI患者のうち、82%がTHCベープ製品の使用を報告し、16%がCBDベープ製品の使用を報告した (Ellingtonら、2020年)。今日まで、規制障壁とカンナビノイド市場の急速な進化の両方により、THCおよびCBD含有ベープ製品に関する研究は限られている。THCは現在、米国麻薬取締局の規制物質法の下でスケジュール1物質に分類されており、研究者が研究のためにTHC含有製品にアクセスすることが制限されています。2018年の農業改善法では、含有量の少ないヘンプ由来のCBDが合法化されましたが、...

[View article](#)

FORUM

A Collaborative Initiative to Establish Genomic Biomarkers for Assessing Tumorigenic Potential to Reduce Reliance on Conventional Rodent Carcinogenicity Studies

J Christopher Corton, Constance A Mitchell, Scott Auerbach, Pierre Bushel, Heidrun Ellinger-Ziegelbauer ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 4–16,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac041>

Abstract ▲

産業化学物質、農薬、医薬品の発がん性試験において、ゲノムバイオマーカーの利用が、証拠の重み付けを行うことにより、従来のネズミによる発がん性試験の必要性を減らす可能性があることが、科学界の幅広い分野で認識されつつあります。これらのバイオマーカーは、大きく2つのカテゴリーに分類されます：(1) 明確な腫瘍形成作用のメカニズムを特定できる遺伝子転写産物のセット、および(2) 急速に増殖する有利なクローン細胞集団を示すがンドライバー遺伝子変異です。この論文では、短期間の化学物質の暴露による腫瘍形成に関連する、広く認められた分子経路とその活性化レベルを測定するバイオマーカー遺伝子発現パネルを開発し、認定するために開始された共同アプローチについて説明する。このようなバイオマーカーパネルをネズミの短期暴露試験に適用することで、化学物質による発がん性のハザードと発がん性の活性化レベルの両方を同定できることを示す証拠が増えつつあります。将来的には、この方法は、遺伝毒性および非遺伝毒性化学物質による腫瘍リスクのバイオマーカーとして、主要な発がん遺伝子変異ホットスポットにおける変異を調べる方法論に拡大されるであろう。これらの補完的なゲノムツールの分析、技術、生物学的検証研究は、健康・環境科学研究所内の多部門、多分野の共同チームによって実施されている。これらの取り組みが成功すれば、従来の2年間のげっ歯類発がん性試験への大きな依存から、社内および規制当局の意思決定を支えるメカニズムに基づく発がん性評価のための、より迅速で動物および資源を節約できるアプローチへの移行が促進されるでしょう。

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Optimization of the *TeraTox* Assay for Preclinical Teratogenicity Assessment

Manuela Jaklin, Jitao David Zhang, Nicole Schäfer, Nicole Clemann, Paul Barrow ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 17–33,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac046>

Abstract ▲

開発中の薬剤の催奇形性を評価するための現在の動物実験不要の方法は、依然として高い偽陰性をもたらす。ヒト催奇形性予測の感度を向上させるため、我々は3次元ヒト人工多能性幹細胞を用いた新規の多系統分化アッセイである **TeraTox** テストの特徴を明らかにした。**TeraTox** は、各被験物質の濃度依存的な細胞毒性および遺伝子発現変化を一次的に出力するものである。これらのデータは、解釈可能な機械学習モデルに入力され、薬剤候補の濃度依存的なヒト催奇形性の可能性に関連する予測を実行します。我々は、**TeraTox** を、既知の *in vivo* データを持つ33の承認済み医薬品と12の独自開発医薬品候補のプロファイルに適用しました。**TeraTox** の予測値と既知のヒトまたは動物毒性値を比較した結果、69%の精度（特異度：53%、感度：79%）を達成したことを報告する。**TeraTox** は、2つの定量的構造活性相関モデルよりも優れた性能を示し、同じ研究室で実施されたマウス胚性幹細胞試験（精度：58%、特異度：76%、感度：46%）よりも高い感度を有しています。**TeraTox** とマウス胚性幹細胞試験の結果を組み合わせることで、全体の予測精度をさらに向上させることが可能である。さらに、**TeraTox** によって明らかになった遺伝子発現変化のパターンは、毒性学的に類似した化合物をグループ化し、共通の作用機序を推測するのに役立つ可能性があります。このように、**TeraTox** アッセイとそのデータセットは、薬剤の催奇形性評価のための新しいツールであり、貴重なリソースである。

Evaluation of Variability Across Rat Acute Oral Systemic Toxicity Studies

Agnes L Karmaus, Kamel Mansouri, Kimberly T To, Bevin Blake, Jeremy Fitzpatrick ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 34–47,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac042>

Abstract ▲

規制当局は、ハザード分類の決定、適切な予防的表示の要求、および定量的リスク評価の実施において、げっ歯類の **in vivo** 急性経口毒性データを信頼している。毒性学分野では、動物を用いない新しいアプローチ手法（NAM）に移行しているため、**in vivo**急性経口毒性試験法における再現性と固有の変動性を特徴付ける、信頼性が高く堅牢な基準データセットを開発することが急務となっています。また、このようなデータセットは、計算機モデルの訓練および評価に必要である。これらのニーズを満たすため、複数のデータベースからラット急性経口 LD50 データを収集、整理、分析し、複数の独立した試験記録を持つ最大 2441 種類の化学物質にわたる結果の変動性と再現性を特徴づけた。条件付き確率分析では、再現性のある研究は、平均して60%の確率で同じハザード分類にしかならないことが明らかになった。特定のプロトコルの構成要素（ラットの系統、年齢、性別、使用飼料、処理剤など）の影響を評価するための十分な研究メタデータがなかったが、研究は標準的な試験ガイドラインに従っていると仮定した。我々は、様々な化学的特性を変動要因として調査したが、特定できなかった（すなわち、化学構造、物理化学的特性、機能的用途）。したがって、生物学的またはプロトコルの固有のばらつきが結果のばらつきの根底にある可能性が高いと結論づけた。観察された変動性に基づいて、我々は、個別の **in vivo** ラット急性経口 LD50 値に関連する $\pm 0.24 \log_{10} (\text{mg/kg})$ の不確かさのマージンを定量化することができた。

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

FEATURED

Effects of Serum and Compound Preparation Methods on Delayed Repolarization Evaluation With Human iPSC-CMs

Feng Wei, Lisa Pence, Kellie Woodling, Prathyusha Bagam, Richard Beger ...

ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) は、Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) において広く使用されている。しかし、血清および無血清培地におけるhiPSC-CMの電気生理学的反応の顕著な違いは不可解であり、QT延長およびTdPを誘発する候補薬剤の心臓安全性に関する規制当局の判断に影響を与える可能性がある。本研究では、10種類のCiPA化合物およびmoxifloxacinに対するhiPSC-CMのEP反応を血清中およびSFM中で比較し、EP反応の違いの原因と考えられるSFM中で調製した疎水性化合物のプラスチックチューブ/プレートへの損失について説明し、血清含有およびSFM中で試験した薬剤のTdPリスク予測に影響する曝露媒体中での薬剤の生体内利用率に、薬剤調製法がどのように影響しているかについて検討した。SFMで行うアッセイでは、遅延再分極評価やin vitroからin vivoへのデータ外挿のために、無血清調製時の疎水性化合物の生体内損失に対する認識が重要である。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

FEATURED

Low-Dose Cadmium Potentiates Metabolic Reprogramming Following Early-Life Respiratory Syncytial Virus Infection FREE

[Zachery R Jarrell](#), [Matthew Ryan Smith](#), [Ki-Hye Kim](#), [Youri Lee](#), [Xin Hu](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 62–74,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac049>

[Abstract](#) ▲

呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 感染症は、リスクの高い乳幼児や高齢者に重篤な肺疾患を引き起こし、死に至らしめる。カドミウム (Cd) は有害な環境金属汚染物質であり、常にヒトに曝露されている。しかし、呼吸器系ウイルス感染後のカドミウム毒性に関する情報は限られている。本研究では、マウスおよび線維芽細胞培養モデルを用いて、生後早期のRSV感染後の低用量Cd曝露が肺代謝および炎症に及ぼす影響について検討した。

生後8日のC57BL/6Jマウスを4週間の間隔をあけて2回RSVに曝露した。その後、RSV感染マウスのサブセットにCdを低用量で飲料水投与した（乳児期RSV感染[RSVinf]+Cd）16週間投与した。炎症マーカー解析の結果、RSVinf+Cd群ではサイトカインおよびケモカインのレベルが他の群より大幅に高く、幼若期RSV感染後の低用量Cdは肺炎を増強することが示唆された。さらに、病理組織学的データでは、プロフィブロティックのサインとして炎症細胞と肺胞壁の肥厚がRSVinf+Cdで顕著であることが示された。メタボローム解析の結果、RSVinf+Cdではヒスタミンとヒスチジン、ビタミンDと尿素サイクル、ピリミジン経路に代謝異常が生じ、**mechanistic target of rapamycin complex-1**の活性化を伴っていることが明らかとなった。以上のことから、本研究は、幼少期のRSV感染に伴う累積的なカドミウム曝露が、その後の炎症および肺代謝に大きな影響を与えることを初めて明らかにした。したがって、幼少期の呼吸器感染症は、代謝を再プログラムし、カドミウム毒性を増強し、炎症を促進し、後年線維化を引き起こす可能性がある。

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

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

Exposure to 3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB126) Causes Widespread DNA Hypomethylation in Adult Zebrafish Testis

Get access

Neelakanteswar Aluru, Jan Engelhardt

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 75–87,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac044>

Abstract ▲

妊娠前の環境有害物質への曝露は、子孫の健康に影響を与えることが示されており、DNAメチル化などのエピジェネティックな機構が有害な結果に関与していると仮定されている。しかし、妊娠前の環境有害物質への曝露が配偶子のエピジェネティックな変化に及ぼす影響に言及した研究は限られている。本研究の目的は、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル（3, 3', 4, 4', 5-ペンタクロロビフェニル [PCB126]）への妊娠前の曝露が、精巣のDNAメチル化と遺伝子発現に及ぼす影響を明らかにすることである。成魚のゼブラフィッシュを3および10 nM PCB126に24時間暴露し、暴露後7日目に精巣組織を採取して組織学、DNAメチル化、および遺伝子発現のプロファイリングを行った。

還元型バイサルファイトシーケンスにより、3nMと10nMのPCB126曝露に反応して、それぞれ37と92のメチル化された領域（DMR）が検出された。その中で、19個のDMRが両 PCB126処理群間で共通であることがわかった。DMRのGene Ontology（GO）解析の結果、RNA処理、鉄硫黄クラスター形成、糖新生などの用語が濃縮されていることが明らかになった。遺伝子発現プロファイリングでは、3nMおよび10nMのPCB126曝露に反応して、それぞれ40および1621遺伝子の発現の差異が見られた。発現差のある遺伝子のGO解析の結果、異種物質代謝、酸化ストレス、免疫機能に関連する用語が濃縮されていた。DNA メチル化と RNA シーケンスの結果では、GO タームや個々の遺伝子に重複は見られなかったが、機能的には変化した経路の多くが精子形成不全を引き起こすことが示されている。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Benchmark Dose Modeling Approaches for Volatile Organic Chemicals Using a Novel Air-Liquid Interface *In Vitro* Exposure System Get access

[Adam M Speen](#), [Jessica R Murray](#), [Quentin Todd Krantz](#), [David Davies](#), [Paul Evansky](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 88–107,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac040>

Abstract ▲

揮発性有機化合物（VOC）の曝露経路は吸入が最も適切であるが、その化学的性質と水溶液への溶解性の低さから、*in vitro*での化学的安全性試験は直接塗布・浸漬曝露が主流である。VOCの毒性スクリーニングの難しさを解決するために、当社の細胞培養暴露システムは、24ウェルフォーマットで気液界面（ALI）において細胞を多濃度に暴露することを可能にします。ALI 曝露法では、生理的条件下で試験物質と細胞との直接的な化学的相互作用が可能である。本研究では、BEAS-2B 細胞および初代正常ヒト気管支上皮細胞（pHBEC）を用いて、アクロレイン、ホルムアルデヒド、1,3 ブタジエン、アセトアルデヒド、1 ブロモプロパン、四塩化炭素、ジクロロメタン、トリクロロエチレンなどの様々な揮発性化学物質の遺伝子発現、細胞毒性、細胞生存率反応を評価した。

BEAS-2B細胞はすべての試験物質に暴露されたが、pHBECは上記の後者4種にのみ暴露された。試験したVOC濃度は、両細胞型においてわずかな細胞生存率の変化しかもたらさなかった。遺伝子発現の変化は、ベンチマーク用量（BMD）モデリングを用いて解析された。最も感受性の高い遺伝子セットのBMDは、米国産業衛生専門家会議が報告した閾値の1オーダー以内であり、曝露によって影響を受ける最も感受性の高い遺伝子セットは、疫学および *in vivo* の曝露研究で記録された既知の健康被害と相関していることがわかった。本研究は、ヒト気道上皮細胞の揮発性化学物質への曝露における分子ベースの出発点を評価するための新しい *in vitro* アプローチの概要を示すものである。

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

Comparing the Liver Safety Profiles of 4 Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling



Jeffrey L Woodhead, Scott Q Siler, Brett A Howell, Paul B Watkins, Charles Conway

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 108–116,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac051>

Abstract ▲

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）シグナル阻害剤は、片頭痛の急性期治療および予防的治療のいずれにおいても有効であることが示されている。第一世代のCGRP受容体拮抗薬であるtelcagepantは有効であったが、肝毒性により臨床試験に失敗した。その後、4つの次世代CGRP受容体拮抗薬（rimegepant、zavegepant、atogepant、ubrogepant）が後期臨床試験に進んでいたが、telcagepantの失敗により、これらの化合物の肝安全性に対する信頼性を高めることが必要であった。薬物性肝障害（DILI）の定量的システム毒性（QST）モデルであるDILIsym v6Aを使用して、5つの化合物すべてをモデル化し、したがって4つの次世代CGRP受容体拮抗薬をtelcagepantと比較することができました。In vitro 実験では、各化合物が胆汁酸トランスポーターを阻害し、酸化ストレスを生じさせ、ミトコンドリア機能障害を引き起こす可能性を測定した。肝臓への曝露量を適切に推定するために、各化合物について生理学的な薬物動態モデルを作成した。DILIsymは、telcagepantの臨床的な肝酵素とビリルビンの上昇を予測し、第一世代化合物のDILI責任能力を正しく予測した。

一方、DILIsymは、4つの次世代化合物のそれぞれが、telcagepantよりもDILIを引き起こす可能性が著しく低いと予測しました。その後の臨床試験で、4つの化合物それぞれについてこの予測が検証され、その後、FDAに提出された3つの化合物（rimegepant、ubrogepant、atogepant）はすべて、肝毒性に関する警告なしにFDAによって承認されています。この研究は、QSTモデリングが同じクラス内の肝毒性分子と非肝毒性分子を前向きに区別する可能性を示している。

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

NEUROTOXICOLOGY

Gestational Exposure to Perchlorate in the Rat: Thyroid Hormones in Fetal Thyroid Gland, Serum, and Brain Get access

Mary E Gilbert, Iman Hassan, Carmen Wood, Katherine L O'Shaughnessy, Stephanie Spring

...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 117–130,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac038>

Abstract ▲

ヨウ素は、甲状腺ホルモンの生成に不可欠な物質です。過塩素酸塩は環境汚染物質であり、甲状腺へのヨウ素の取り込みを阻害し、甲状腺ホルモン合成を低下させる。甲状腺ホルモンは脳の発達に重要であるため、妊娠中の過塩素酸塩への曝露は、発達中の胎児脳への影響が懸念される。本研究では、(1) 過塩素酸塩によるナトリウム・ヨウ化物シンボレーター (NIS) の阻害に応答する妊娠ラットの母体および胎児区画における甲状腺ホルモンのプロファイルを定義し、(2) これまで血清に限られていた調査を胎児甲状腺および脳にも拡大した。妊娠6-20日目のラットの飲料水に過塩素酸塩を添加した

(0、1、30、300、1000 ppm)。GD20に、胎児とダムから血液、甲状腺、脳を採取し、甲状腺ホルモンと分子生物学的分析を行った。甲状腺ホルモンと血清甲状腺ホルモンは用量依存的に減少し、胎児では雌牛よりも急峻な減少が見られた。甲状腺は、胎児ではダムよりも高感度で甲状腺ホルモン作用の異常を示した。また、胎児の大脳皮質では、甲状腺ホルモンおよび甲状腺ホルモン応答性遺伝子の発現が低下しており、脳の発達に影響を及ぼすことが示唆された。これらの知見は、過塩素酸塩が誘発する胎児甲状腺および胎児脳における障害の最初の定量的評価である。

我々は、血清甲状腺ホルモン欠損と胎児脳に影響を与える可能性についての定量的なNIS有害事象経路を開発するための概念的枠組みを提供する。このような枠組みは、*in vitro*での生物活性を、発達中の胎児におけるNIS阻害の*in vivo*での下流の影響に変換することを促進する役割も果たすと思われる。

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

In Vitro Pain Assay Using Human iPSC-Derived Sensory Neurons and Microelectrode Array Get access

[Aoi Odawara](#), [Mikako Shibata](#), [Yuto Ishibashi](#), [Nami Nagafuku](#), [Naoki Matsuda](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 1, July 2022, Pages 131–141,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac045>

Abstract ▲

化学療法の副作用として、薬剤性末梢神経障害が発生する。しかし、化合物による末梢神経障害や痛みを高精度で評価する方法は確立されていない。ヒト人工多能性幹細胞（hiPSC）由来の感覚神経細胞を用いる方法は、動物実験を必要とせず、ヒトへの外挿にもアプローチできる有効な方法と考えられています。本研究では、hiPSC由来感覚神経細胞を用いた*in vitro*微小電極アレイ（MEA）計測により、神経活動に基づく疼痛関連化合物への反応性を評価した。培養した感覚神経細胞は、代表的な疼痛関連チャネルであるNav1.7、TRPV1、TRPA1、TRPM8チャネルの遺伝子発現を示した。TRPV1アゴニストのカプサイシン、TRPA1アゴニストのアリルイソチオシアネート（AITC）、TRPM8アゴニストのメントールを用いてチャネル依存性の誘発反応が検出された。また、37℃から46℃への温度上昇に伴い発火頻度が増加し、温度感受性が観察された。さらに、発火率のピークとなる温度は、個々の神経細胞で異なっていた。次に、抗がん剤オキサリプラチンの副作用である冷感受性の上昇に着目し、オキサリプラチン存在下と非存在下でAITCに対する反応を評価しました。オキサリプラチン存在下でAITCに対する応答が濃度依存的に増加したことから、ヒトにおける冷感受性の増加が培養hiPSC由来感覚神経細胞で再現できることが示唆されました。hiPSC由来感覚神経細胞を用いた*in vitro* MEAシステムは、動物実験に代わる方法であり、化合物によって誘発される末梢神経障害や痛みの評価方法として期待されています。



[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](#)

[Accessibility](#)

[Contact us](#)

[Advertising](#)

[Media enquiries](#)

[Legal and policy](#)

[Authoring](#)

[Open access](#)

[Purchasing](#)

[Get help with access](#)

[Institutional account management](#)

[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

DeepL translation / AEIC trial