

Browse issues

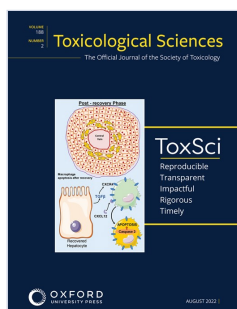
Year

2022

Issue

Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 143–276

[Browse by volume](#)



Volume 188, Issue 2

August 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 188, Issue 2, August 2022

IN-DEPTH REVIEWS

Microphysiological Systems Evaluation: Experience of TEX-VAL Tissue Chip Testing Consortium

[Get access](#)

[Ivan Rusyn](#), [Courtney Sakolish](#), [Yuki Kato](#), [Clifford Stephan](#), [Leoncio Vergara](#)

...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 143–152,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac061>

[Abstract](#) ▲

マイクロフィジオロジー・システムは、人間の生理機能をチップ上に再現することを目的とした小型の装置で、その将来性と面白さについては、これまでも多くのことが書かれ、語られてきました。

マイクロフィジオロジーシステムは、人間の生理機能をチップ上に再現することを目的とした小型の装置であり、その将来性と面白さについては、多くのことが書かれ、語られてきました。必然的に、この技術が化学物質試験のパラダイムにどのように位置づけられるかについての議論が続いている。エンドユーザーの中には、早期にこの技術を採用した人もいれば、コストが高く、有用性が不確かなため、より慎重なアプローチをとっている人もいます。ここでは、多様な微小生理系を試験するために設立された官民協力の経験について詳述する。その結果、意思決定への応用という観点から、マイクロフィジオロジーシステムの実用的な側面について、多くの考察を得ることができた。特に、将来的なエンドユーザーは、現場での最適化に備え、様々なイメージング機器やその他の機器を利用できるようにすることが必要である。我々は、細胞、関連試薬、研究スタッフの技術的スキルが、装置そのものではなく、成功の最も重要な決定要因であることを理由としている。ミクロ生理学的システムにおける濃度反応効果からヒトの血液や経口曝露への外挿、臓器全体の複製の困難さ、長期的な機能性などが、依然として重要な課題として残っている。したがって、安全性評価と意思決定のための段階的アプローチに、これらのモデルを段階的に組み込むためのコンセンサスを構築し、促進することが、広く採用されるための賢明な方法であると結論付けている。

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

SYSTEMATIC REVIEW

Phthalate Exposures and Placental Health in Animal Models and Humans: A Systematic Review [Get access](#)

Talia N Seymore, Zorimar Rivera-Núñez, Phoebe A Stapleton, Jennifer J Adibi, Emily S Barrett

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 153–179,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac060>

[Abstracts](#) ▲

Text

Graphical

フタル酸エステル類は、プラスチック製品から溶出することが知られているユビキタスな化合物です。内分泌かく乱作用があることから、生殖、代謝、神経発達、成長への影響がさまざまな研究により明らかにされています。また、妊娠中や発育中の胎児への影響も広く研究されています。最近では、子宮環境の維持と胎児の発育に重要な一過性の主要内分泌器官である胎盤へのフタル酸エステルの影響に関心が集まっています。フタル酸エステルによる胎盤の構造および機能の変化は、妊娠の経過、ひいては子供の健康に重大な影響を及ぼす可能性があります。これまでのレビューでは、フタル酸エステル類と胎盤の健康に関する文献が紹介されていますが、このテーマに関する包括的なシステマティックレビューはこれまでありませんでした。ここでは、35の論文（24のヒト試験と11の動物試験）をレビューし、胎盤の広範な測定値との関連でフタル酸エステル曝露を要約している。胎盤の形態、ホルモン産生、血管新生、病理組織学、遺伝子・タンパク質発現にフタレートに関連する変化が報告された。最も一貫した変化は、細胞組成を含む血管および形態学的エンドポイントにおいて観察された。これらの変化は、早産や子宮内発育不全などの妊娠合併症や、子供の健康に影響を与える可能性がある。この文献の包括的なレビューは、一般的な偏りの原因を含め、急速に拡大するこの分野での今後の研究に役立つものである。

[View article](#)

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

An Interactive Generic Physiologically Based Pharmacokinetic (igPBPK) Modeling Platform to Predict Drug Withdrawal Intervals in Cattle and Swine: A Case Study on Flunixin, Florfenicol, and Penicillin G

Wei-Chun Chou, Lisa A Tell, Ronald E Baynes, Jennifer L Davis, Fiona P Maunsell ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 180–197,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac056>

Abstract ▲

食品を生産する動物の食用組織における違反残留化学物質は、世界的な公衆衛生上の懸念事項である。食用動物における適応外処方薬の休薬間隔（WDI）を推定するための生理学的薬物動態（PBPK）モデルの開発には多大な努力が払われている。既存のモデルは、特定の薬物に限定されていたり、モデル作成者以外が使用することが困難であったりするため、食品安全上の懸念に対処するには不十分である。本研究では、フルニキシン、フロフェニコール、ペニシリンGを含む複数の薬物の組織残留量を予測し、牛と豚のWDIを推定できる使いやすい汎用PBPKプラットフォームを開発することを目指した。組織／血漿分配係数の予測にはメカニズムに基づくインシリコ法を用い、モデルは食品動物残留物回避データバンク（FARAD）の薬物動態データを用いて校正・評価された。その結果、3薬剤とも、両種ともにモデル予測値は実験値の2倍以内の誤差であることが確認された。適応外投与後、米国FDAが承認した許容範囲では、牛と豚のWDIの予測値はFDAが承認したラベルの休薬期間に近いかわずかに長かった（例えば、牛のフルニキシン、フロフェニコール、ペニシリンGはそれぞれラベル記載の4, 28, 4日間に対して予測値は8, 28, 7日間）。最終モデルは、ウェブベースの対話型汎用PBPKプラットフォームに変換された。このPBPKプラットフォームは、牛と豚の両方でFDAが承認したラベルまたはラベル外使用後のフルニキシン、フロフェニコール、ペニシリンGのWDIをリアルタイムで予測するための使いやすい定量ツールであり、他の薬剤や種への外挿の基礎となるものである。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Exploring the Influence of Experimental Design on Toxicity Outcomes in Zebrafish Embryo Tests

[Get access](#)

Jui-Hua Hsieh, Mamta Behl, Frederick Parham, Kristen Ryan

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 198–207,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac053>

Abstract ▲

独立したゼブラフィッシュ研究室から得られた化合物の毒性データは大きく異なることがあり、規制当局の判断にゼブラフィッシュ・スクリーニングを使用することを複雑にしています。アッセイプロトコルのパラメータの違いは、変動の主な原因です。NTP DNT-DIVER データベース (<https://doi.org/10.22427/NTP-DATA-002-00062-0001-0000-1>, last accessed June 2, 2022) のデータを利用してこの問題を調査した。このデータベースは、3つの独立した研究室が同じ 87 化合物セットを用いて行ったゼブラフィッシュ発生毒性 (devtox) および運動反応 (neurotox と指定) スクリーニングのデータから構成されるものである。これらのデータは、あらかじめ設定された反応閾値に基づいて対象濃度を推定するベンチマーク濃度 (BMC) モデリング手法を使用して解析されました。死亡率、累積devtox、神経毒性の3つの毒性結果カテゴリーについて、3研究室 (A、B、C) のBMC結果を、活性コールと効力値の観点から比較した。その結果、devtoxスクリーニングでは、プロトコルのパラメータが類似/同一の試験所 (BとC) では、活性コールの一致率が86%と高く、力価の差はごくわずかであることが判明した。neurotoxスクリーニングでは、ペアとなった検査室間のアクティブコールの一致率はdevtoxスクリーニングより低い (最高68%)。プロトコルのパラメータが異なるプロトコルを比較した場合、一致率は低下し、力価のシフトは累積devtox結果で平均約3.8倍、神経毒結果で平均約.8倍であった。

また、**potency shift**に寄与する可能性のあるプロトコルパラメータをリストアップし、ランク付けを行った。この研究は、ゼブラフィッシュのスクリーニングプロトコルのばらつきの原因を定量的に評価し、**National Toxicology Program**で進行中の**Systematic Evaluation of the Application of Zebrafish in Toxicology**のための土台を提供するものです。

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

Early Drug-Induced Liver Injury Risk Screening: “Free,” as Good as It Gets Get access

[Matthew T Martin](#), [Petra Koza-Taylor](#), [Li Di](#), [Eric D Watt](#), [Christopher Keefer](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 208–218,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac054>

Abstract ▲

臨床的な薬物性肝障害（DILI）リスクスクリーニングシステムが期待され、必要とされているにもかかわらず、これらのシステムと容易に入手できる物理化学的特性および固有の投与情報との予測価値を実証することは、十分に評価されていない。そこで、胆汁酸輸液ポンプ阻害、HepG2および形質転換ヒト肝上皮における細胞毒性などのin vitro安全性アッセイと物理化学的特性の予測価値を評価するための系統的アプローチを利用しました。また、肝内移行係数（Kp）およびその非結合型を含むin vitro ADMEアッセイは、肝内蓄積の可能性を示唆するため、その予測価値を評価した。データセットは、FDAのDILIRankアノテーション（多いか少ないか、全くないか）、用量、物理化学的情報を持つ569の市販薬、Kpと血漿タンパク質結合データを持つ384の医薬品、および安全性試験データを持つ279の医薬品から構成されています。各データセットと入力パラメータの組み合わせについて、ランダムフォレスト機械学習モデルを開発し、ROC AC（Receiver Operator Characteristic Area under the Curve）を用いてモデル性能を測定した。様々なデータおよびパラメータセットにおけるROC ACの中央値は0.67から0.77であり、安全性またはADMEアッセイデータを含む場合には、予測性の付加を示す証拠はほとんどなかった。

その後、機械学習モデルにより、1日の投与量、sp3またはイオン化の割合、およびcLogP/Dの inputs が、ROC AUC 0.75 いう臨床DILIリスクの予測に最適かつ最も単純なモデルであることが一貫して示された。この体系的なフレームワークは、今後のアッセイ予測値評価に使用されるべきであり、臨床的DILIリスクアノテーションの継続的な改善の必要性を強調するものである。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

FEATURED

Nanomaterial Inhalation During Pregnancy Alters Systemic Vascular Function in a Cyclooxygenase-Dependent Manner FREE

Julie A Griith, Krista L Garner, Elizabeth C Bowdridge, Evan DeVallance, Kallie J Schafner ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 219–233, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac055>

Abstract ▲

妊娠は、胎児の発育を支えるために、子宮微小循環の迅速な適応を必要とする。ナノ材料の吸入は心血管系の機能障害と関連しており、妊娠に障害を与える可能性がある。我々は、母体のナノ酸化チタン（ナノTiO₂）吸入が、アラキドン酸およびトロンボキサン（TXA₂）模倣物質に対する微小血管内皮の機能を損なうことを明らかにした。しかし、この過程を支えるメカニズムは不明である。そこで、妊娠中の母体ナノTiO₂吸入により、子宮微小血管のプロスタサイクリン（PGI₂）およびTXA₂機能障害が起こると仮定する。

妊娠中の Sprague-Dawley ラットを妊娠 10–19 日からナノ TiO₂ エアロゾル ($12.17 \pm 1.67 \text{ mg/m}^3$) またはフィルター付き空気 (シャムコントロール) に曝露した。ダムを妊娠 20 日目に安楽死させ、血清、子宮傍骨動脈、着床部、および肺を採取した。血清は PGI₂ および TXA₂ 代謝物を評価した。安定型 TXA₂ 代謝物である TXB₂ は、ナノ TiO₂ に暴露されたダムで有意に減少した (597.3 ± 84.4 vs $667.6 \pm 45.6 \text{ pg/ml}$) が、安定型 PGI₂ 代謝物の 6-ケト PGF₁ α については差が観察されなかった。傍骨動脈圧ミオグラフィーでは、ナノ TiO₂ 曝露により、TXA₂ 模倣薬である U46619 に対する血管収縮が、偽コントロールと比較して増加した ($-41.3\% \pm 4.3\%$ vs $-16.8\% \pm 3.4\%$) ことが明らかになった。ナノ TiO₂ への曝露は、PGI₂ 受容体アゴニストであるカルバプロスタサイクリンに対する内皮依存性の血管拡張を、偽コントロールと比較して減少させた ($30.0\% \pm 9.0\%$ vs $53.7\% \pm 6.0\%$)。妊娠中の母親のナノ TiO₂ 吸入は、シャムコントロールのオスと比較して、ナノ TiO₂ のメスの子犬の体重を減少させた (3.633 ± 0.064 vs $3.995 \pm 0.124 \text{ g}$)。TXA₂ 血管収縮の増強と PGI₂ 血管拡張の減少は、胎盤血流の減少につながり、廃棄物と栄養素の母体・胎児交換を損ない、最終的に胎児の健康状態に影響を与える可能性がある。

[View article](#)

MIXTURES TOXICOLOGY

In Utero Exposure to a Mixture of the Perfluoroalkyl-Isopropyl Pesticide Pyrfluquinazon With Dibutyl Phthalate Cumulatively Disrupts Male Rat Reproductive Development via Different Mechanisms of Action Get access

Leon Earl Gray, Jr, Justin M Conley, Christy S Lambright, Johnathan R Furr

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 234–247,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac059>

Abstract ▲

アンドロゲン情報伝達経路を障害する化学物質を性分化期に単独あるいは混合して投与すると、雄ラットに生殖異常が誘発される可能性がある。

本研究では、妊娠中のラットにヘプタフルオロイソプロピル系農薬ピリフルキナゾン (PFQ) およびフタル酸ジブチル (DBP) を生殖管の性分化の時期に共投与し、生殖管の性分化を阻害することを明らかにした。両化学物質は、アンドロゲン情報伝達経路の下流で共通のキーイベントに収束する異なる作用機序であるにもかかわらず、用量に関連して雄の生殖器距離を短縮し、アンドロゲン依存性の組織重量および精子数を永久的に減少させ、雄の子孫に生殖奇形を誘発することが示されてきた。ラットにPFQおよびDBPを上乗せ用量 (100 mg/kg PFQおよび750 mg/kg DBP) の0%, 12.5%, 25%, 50%, 75%および100%に希釈して妊娠14~18日目に経口投与した。混合比は、それぞれの化学物質が雄の子孫の生殖管に対する複数の影響に等しく寄与するように選択し、用量加算 (DA) または反応加算 (RA) モデルで予測される相加効果を混合物がもたらすか、または有意な相互作用が生じるかどうかを判断するための用量範囲とした。観察されたデータは、DAおよびRAモデルの予測と比較された。仮説通り、混合物はF1雄の肛門間距離、生殖器重量および精子数を減少させ、また、膀胱低下症を誘発したが、DAはRAよりも一貫して観察された効果の予測に優れていた。これらの結果は、アンドロゲン情報伝達経路を阻害する化学物質は、その作用機序に関わらず、用量加重的に雄性生殖器異常を引き起こすという我々の仮説を支持するものであった。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

FEATURED

Recovered Hepatocytes Promote Macrophage Apoptosis Through CXCR4 After Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice FREE

[Nga T Nguyen](#), [David S Umbaugh](#), [Eileen L Huang](#), [Olamide B Adelusi](#), [Giselle Sanchez Guerrero](#) ...

Abstract ▲

アセトアミノフェン (APAP) の過量投与は、欧米諸国における急性肝不全の主な原因である。APAPの肝毒性の機序は、遠心性壊死に関連しており、壊死部位への好中球、単球などの白血球の浸潤が開始される。この免疫細胞の浸潤が肝臓の修復に重要な役割を果たすことが認識されているが、炎症が治まり正常な恒常性に戻るために重要な免疫細胞の除去機構は十分に解明されていない。CXCR4は、肝細胞、好中球、単球、造血幹細胞などに発現するケモカイン受容体であり、その機能は、肝細胞、好中球、単球、造血幹細胞などに依存する。CXCR4の機能は、異なる細胞種への選択的発現に依存しているため、病態に応じて変化する。本研究では、APAP過剰投与後のマクロファージのアポトーシスを促進するために、CXCR4を介した肝細胞とマクロファージ間のクロストークを検討することを目的とした。C57BL/6JマウスにAPAPの過量投与 (300 mg/kg) を行った。フローサイトメトリーおよび免疫組織化学的手法を用いて、APAP肝毒性消失期におけるマクロファージの細胞死様式およびCXCR4の発現パターンを明らかにした。CXCR4に対するモノクローナル抗体投与後、マクロファージアポトーシスと肝臓回復の調節におけるCXCR4の影響を評価した。72時間後にフローサイトメトリーで選別したCXCR4+マクロファージに対してRNA配列解析を行い、マクロファージのアポトーシス細胞死を確認した。このデータは、炎症反応が回復した肝細胞によって、マクロファージ上のCXCR4が誘導され、回復期の終わりにアポトーシスによってその細胞死を誘発することによって解決されることを示すものであった。

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

NANOTOXICOLOGY

Impact of Surface Chemistry of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles on Protein Corona Formation and Endothelial Cell Uptake, Toxicity, and Barrier Function Get access

Daysi M Diaz-Diestra, Teresa Palacios-Hernandez, Yizhong Liu, Diane E Smith, Alexander K Nguyen ...

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Pages 261–275,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac058>

Abstract ▲

超小型超常磁性酸化鉄ナノ粒子 (USPION) は、新規造影剤、腫瘍イメージング用磁気トレーサー、標的薬物送達ビークル、温熱療法や血栓溶解用磁気機械アクチュエータなどのバイオメディカル用途として研究されてきた。しかし、最近の臨床報告では、内皮細胞機能障害に関する安全性が懸念されており、その要因に関する情報は限られています。しかし、その要因は不明である。ナノ粒子とタンパク質の相互作用におけるUSPION表面化学の影響は、内皮細胞機能に影響を与え、有害反応につながる可能性がある。そこで本研究では、カルボキシル基で機能化したUSPION (CU) とアミン基で機能化したUSPION (AU) (直径約30nm) のヒト冠動脈内皮細胞における生体反応への影響を評価することを目的としました。血清タンパクに暴露すると、CUに比べてAUでタンパク質の吸着が増加することが観察された。AUではなくCUに暴露すると、濃度依存的に細胞生存率が低下し、細胞質内小胞の核周辺に集積した。CUの内在化は、内皮特異的接着タンパク質 (例えば、血管内皮カドヘリンおよび血小板内皮細胞接着分子-1) の顕著な発現低下および内皮透過性の増加によって証明されるように、非細胞毒性条件下における内皮細胞の機能変化と関連していた。下流のシグナル伝達を評価したところ、内皮透過性はアクチン細胞骨格の再構築と関連しており、おそらく活性酸素種、カルシウムイオン、ナノ粒子の細胞内取り込み経路が関与する細胞内イベントによって誘発されることが示唆された。本研究では、USPIONの表面化学が、タンパク質の吸着、内皮細胞の取り込み、生存率、バリア機能に大きな影響を与えることを実証しました。この情報は、現在のUSPIONの毒性学的プロファイルを進展させ、USPIONを使用した医療製品の開発、安全性評価、臨床成果を向上させるものである。

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

CORRECTION

Correction to: Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate FREE

Toxicological Sciences, Volume 188, Issue 2, August 2022, Page 276,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac063>

Extract ▲

を訂正したものです。JR Bucher, JR Hailey, JR Roycroft, JK Haseman, RC Sills, SL Grumbein, P W Mellick, BJ Chou, Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate, *Toxicological Sciences*, Volume 49, Issue 1, May 1999, Pages 56–67, <https://doi.org/10.1093/toxsci/49.1.56>.

本原稿の原著版では、Materials and Methodsの項に誤りがあります。エアロゾル化粒子は硫酸コバルト六水和物として正しく同定・特性化されているが、以下の記述「したがって報告された濃度は無水塩に対するものではなく、硫酸コバルト六水和物である」は誤りである。本文、表、図に記載されている吸入暴露濃度は、すべて硫酸コバルト六水和物としてではなく、（無水）硫酸コバルトのmg/m³として正しく表現されています。著者らはこの誤りを遺憾に思う。

3

これらの内容は、公表された記録版を保存するために、この訂正通知でのみ訂正されました。

[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

[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



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

DeepL translation / AEIC trial