

Browse issues

Year

2022

Issue

Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 1–151

[Browse by volume](#)



Volume 189, Issue 1

September 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 189, Issue 1, September 2022

EDITORIAL

In Memoriam: Donald J. Reed (1930–2022)  [Russell A Prough](#), [Daniel C Liebler](#), [David E Williams](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 1–2, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac048>

[Extract](#) ▲

glucose and the

ドナルド・ジェームズ・リードは1930年9月26日にカンザス州モントローズで生まれ、14歳のときに家族でアイダホ州ナンパに移り住んだ。2022年3月10日に死去。ナンパ高校に通い、1953年にアイダホ大学を卒業し、化学の学士号を取得した。1955年、オレゴン州立大学（現オレゴン州立大学、OSU）で、酵母におけるアミノ酸合成の研究に基づき、化学の修士号を取得した。1957年、博士は、1950年代に放射性標識グルコースが商業化され、新しい技術である放射性トレーサー技術を用いた菌類のグルコースとアミノ酸代謝に関する学位論文の研究に基づいて、博士号を取得した。彼はカリフォルニア州アルバニーのWestern Regional Research Laboratoryで准生化学者を務めた後（1957-1958）、1958年にMontana State Collegeで最初の学術職に就いた。1962年、OSUにトリガ炉を備えた新しい放射線センターが建設されたため、ドンは化学科の核化学部門の助教授として採用され、放射線センター内に自分の研究室を持つことになった。ドンは、チー・ワン、デービッド・ウィリスとともに、放射線センターで長年にわたり、生物学と化学における放射性同位元素の使用に関する大学院コースを開発し、教えてきた。1967年、彼は准教授として新設の生化学・生物物理学科に所属を移し、彼の研究室は1969年にウェニガー・ホールの同学科の一員となった。このキャリアの初期に、Donはロケット推進剤、特にヒドラジンと三フッ化窒素の毒性について研究した。ヒドラジンとそのアミンオキシダーゼおよびオキシゲナーゼによる代謝の研究は、抗がん剤である1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソウレアの代謝の研究へとつながっていった。

[View article](#)

TOXPOINT

ToxPoint: Copper Is the New Showstopper  [Govind Gupta](#), [Bengt Fadeel](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 3–4, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac071>

[Extract](#) ▲

銅は、酸化銅 (II) および還元銅 (I) の状態ですべての生物に存在する必須微量元素です。実際、銅には固有の酸化還元特性があり、有益であると同時に有害である可能性もあります。そのため、細胞内の銅のホメオスタシスは厳密に管理される必要があります。これまでの研究で、銅による毒性にミトコンドリアが関与していることは分かっていますが、銅がどのようにして細胞を殺すのか、正確には分かっていませんでした。同様に、銅ベースのナノ粒子が細胞や生物の毒性を誘発する正確なメカニズムも不明なままでした。しかし、ナノ粒子の毒性は、大部分が金属や金属酸化物の毒性であることは注目に値する。実際、非金属 (炭素質) ナノ材料でさえ、遷移金属が残留している可能性があるのだ。

最近の画期的な研究では、銅による細胞死のメカニズムが明らかにされた。Tsvetkovら (2022) は、銅がミトコンドリア呼吸に依存する非アポトーシス型の細胞死を誘発することを、いわゆる銅イオノフォアであるエレスクロモールを用いて明らかにしたのである。エレスクロモールは、Cu (II) と1:1の錯体を形成し、Cu (II) を細胞外環境からミトコンドリアへ輸送し、そこでCu (I) に還元することが可能である。著者らは以前の研究で、鉄硫黄タンパク質フェレドキシン1 (FDX1) がミトコンドリア内でエレスクロモール結合Cu (II) をCu (I) に還元する役割を果たし、特定のがん細胞において銅誘導細胞死に対する感受性をもたらすことを示すことができました (Tsvetkov et al., 2019)。実際、FDX1遺伝子発現の上昇は、700以上のがん細胞株のパネルにわたって、エレスクロモール誘発毒性の強固なバイオマーカーとして同定された

(Tsvetkov et al., 2019)。興味深いことに、関連するミトコンドリアフェレドキシン、FDX2、およびその酵母ホモログ、Yah1は、以前に他の研究者によって銅に対する細胞の脆弱性を決定することが示された (Vallièrès et al., 2017年)。したがって、ミトコンドリアのフェレドキシンは、細胞性銅過剰の重要かつ保存された標的として浮上している。実際、これらの鉄硫黄タンパク質は、過剰な銅に対する細胞の脆弱性に関してアキレス腱として、またはがん細胞における銅誘発性細胞死の (新規) レギュレーターとして、あるいはその両方として見ることもできるかもしれません。Tsvetkovら (2022) は、銅による細胞死の調節において、翻訳後修飾のひとつであるリポイル化が果たす役割も明らかにした。注目すべきは、リポイル化と、リポ酸の添加・除去に必要な細胞内装置、そしてリポイル化された (ミトコンドリアの) 標的タンパク質が、すべて高度に保存されていることである。Tsvetkovら (2022) は、リポイル化に必要な遺伝子やリポイル化酵素自体の遺伝子破壊によって銅毒性が抑制されることを見いだした。ミトコンドリアのリポイル化タンパク質が銅のシンクとして機能するという事実は、これまでの研究で、リポ酸の還元型が実質的なCu (I) -結合親和性を示し

(Smirnovaら、2018)、グルタチオンより高いが、システインに富む、金属結合メタロチオネイン (Banciら、2010) より低いことが示されていることから、驚くにはあたらないはずである。示されており (Mathias et al., 2014)、SIRT4が過剰なミトコンドリア銅の毒性を調節できる可能性が考えられるが、これはまだ検証中である。

また、Tsvetkovら（2022）は、銅がリポイル化タンパク質の凝集を引き起こし、細胞死に至ることを発見し、この細胞死が既知の細胞死の様式、アポトーシス、ネクロプトシス、フェロプトシスと異なることを示すことができました。実際、アポトーシスの主要な実行役であるカスパーゼ3はチオール酸化によって不活性化されやすいことがよく知られており、これがカップロプトーシスでアポトーシス機構が無力化される理由を説明しているのかもしれない。したがって、銅イオノフォアは、正常細胞を過剰な銅の毒性から保護することができれば、アポトーシス抵抗性の癌の治療に有用であることが推測される。ミトコンドリアのサーチュインであるSIRT4が、リポイル修飾を除去する細胞リポアミダーゼとして働くことが以前に示されており（Mathias et al., 2014）、SIRT4が過剰なミトコンドリア銅の毒性を調節できる可能性が考えられるが、これはまだ検証中である。

[View article](#)

COMMENTARY

New Drug Modalities Demand a Refined Preclinical Safety Assessment: A Call for Patient-Relevant Tissue Models

[Get access](#)

Adrian Roth

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 5–6, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac069>

[Extract](#) ▲

患者自身の免疫系を利用してがんと闘うことは、過去10年にわたり継続的に浮上してきたアプローチであり、従来の化学療法的介入などよりも多くの症例で優れた有効性が報告されるようになってきている (Yang, 2015)。がん免疫療法は、工学的に設計された巨大分子から細胞ベースの治療法に至るまで、様々な異なる様式を利用しており、これらの異なるアプローチおよび様式の中でも、二重標的抗体-いわゆる「二重特異性」-は、T細胞 (CD3) および腫瘍に富む標的両方の結合部位によって、T細胞を効果的に活性化して、腫瘍の作用部位に移動することが大いに期待されている。したがって、この種の分子は、患者自身のT細胞を関与させてがん細胞を直接標的とすることにより、がん細胞の免疫系回避を克服するように設計されています (Arvedsonら、2022年)。

アムジェン社のバイスペシフィックT細胞エンゲージは、BiTEと呼ばれ、2つのフレキシブルな一本鎖抗体で構成され、一方は腫瘍関連抗原に、他方はT細胞上のCD3に特異的に結合するように設計されています。このようなT細胞エンゲージャーは、意図したターゲットに特異的に結合するように最適化されているため、従来の低分子タイプの薬剤で知られていた「オフターゲット」毒性は通常、あまり心配する必要はない。有効性に寄与する同じ作用機序が、これらの治療薬に関連する毒性にも寄与しているため、この種の治療法では「オンターゲット」効果が期待されるのである。「オンターゲット/オンターム」効果には、T細胞関与型免疫療法の意図する作用機序の一部として、サイトカインの局所放出が含まれる (Vafa and Trinklein, 2020)。さらに、一般的に意図された標的が強く活性化されるため、腫瘍標的を低レベルで発現している健康な非腫瘍組織との相互作用の可能性は、前臨床開発において慎重に評価する必要がある。腫瘍細胞のみで発現する標的は存在しないため、二重特異性T細胞エンゲージャーの開発において、腫瘍組織と健常組織の間で十分な発現量を確保することが重要である。

[View article](#)

CONTEMPORARY REVIEW

Machine Learning and Artificial Intelligence in Toxicological Sciences FREE

Zhoumeng Lin, Wei-Chun Chou

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 7–19, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac075>

Abstract ▲

機械学習や人工知能のアプローチは、毒性学を含む複数の分野に革命をもたらしている。本総説では、生理学的薬物動態学（PBPK）モデリング、毒性予測のための定量的構造活性相関モデリング、有害事象パスウェイ解析、ハイスループットスクリーニング、トキシコゲノミクス、ビッグデータ、毒性データベースなど、毒性学の様々な分野における機械学習・人工知能アプローチの最近の代表的アプリケーションを要約して紹介します。機械学習や人工知能の活用により、数百種類の化学物質のPBPKモデルを効率的に開発したり、多数の化学物質の毒性をin vivo動物実験と同等の精度で予測するin silicoモデルを作成したり、トキシコゲノミクスやハイコンテンツ画像データなどの大量の異種データを解析して、従来手作業では不可能だった毒性メカニズムに関する新しい洞察を迅速に生み出すことが可能になりました。毒性科学の分野を継続的に発展させるためには、いくつかの課題を考慮する必要があります。(1) すべての機械学習モデルが特定の種類の毒性データに対して等しく有用であるとは限らないため、最適なアプローチを決定するためにさまざまな方法をテストすることが重要である。(2) 現在の毒性予測は主に生物活性分類（はい/いいえ）であり、効果の強さや用量反応関係を予測するためにさらなる研究が必要である。(3) より多くのデータが利用可能になるにつれ、厳密なデータ品質チェックを行い、ビッグデータの保存、共有、分析、評価、管理のためのインフラを開発することが重要である、(4) 計算科学者とベンチ科学者の両方が機械学習モデルを容易に適用できるように、ユーザーフレンドリーなインターフェースに変換することが重要である。

[View article](#)

BIOMARKERS

Potential Biomarker Identification by RNA-Seq Analysis in Antibiotic-Related Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Pilot Study

Ying Xin Teo, Wei Yann Haw, Andreas Vallejo, Carolann McGuire, Jeongmin Woo ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 20–31, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac062>

[Abstract](#) ▲

皮膚の薬物有害反応の中で最も深刻なものの一つが「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」(DRESS)であり、そのため原因となる薬物を避けることが不可欠である。しかし、DRESSにおける薬剤の原因特定は困難であり、標準的な皮膚アレルギー検査は、患者の安全上の理由から推奨されていません。DRESSの発生率は1:1000から1:10,000と比較的低いものの、抗生物質はDRESSの一般的な原因であり、確定診断検査が行われないと、効果的な治療が不必要に回避されることになりかねません。そこで我々は、抗生物質によるDRESSの診断検査を開発するための潜在的なバイオマーカーを特定することを目指した。原因抗生物質または対照物質を投与された「発見」コホート(n = 5)の末梢血単核細胞から、トランスクリプトームプロファイルを解析した。

次に、検証コホート（ $n = 6$ ）で遺伝子パネルをテストし、耐性コントロールや臨床的にDRESSを模倣する他の炎症状態と比較した。このパネルの遺伝子発現変化に基づいて、薬剤過敏症の有無を特定するスコアリングシステムが開発された。DRESSトランスクリプトームパネルは、検証コホートにおいて抗生物質によるDRESS症例を特定したが、他の炎症性疾患では変化していなかった。6つの遺伝子

（STAC、GPR183、CD40、CISH、CD4、CCL8）からなるバイオマーカーパネルの機械学習または発現差選択は、これらのコホートにおける抗生物質関連DRESSの原因薬剤の同定に高い感度および特異性（それぞれ100%、85.7~100%）を示している。より大規模なコホート、異なる薬剤、および他のT細胞介在性薬剤過敏症反応に対して同じパネルを繰り返すことができるかどうかを決定するために、さらなる研究が必要である。

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

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

Characterization of an Anti-CD70 Half-Life Extended Bispecific T-Cell Engager (HLE-BiTE) and Associated On-Target Toxicity in Cynomolgus Monkeys [Get access](#)

[Tod Harper, Jr](#), [Amy Sharma](#), [Sarav Kaliyaperumal](#), [Flordeliza Fajardo](#), [Katie Hsu](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 32–50, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac052>

[Abstract](#) ▲

Bistecific T-cell engager (BiTE)分子は、がん治療において大きな可能性を持っている。しかし、標的抗原によっては、その作用機序がオンターゲット/オフターゲットの毒性に寄与する可能性がある。本研究では、いくつかの癌で検出されるTNFファミリータンパク質である**CD70**を標的とする抗**CD70**半減期延長BiTE分子（**N6P**と呼ぶ）の特徴を明らかにした。まず、**in vitro**細胞毒性試験と同位体異種移植マウス試験により、**N6P**の治療的可能性を示し、**CD70**+癌細胞を強力に殺傷することを確認した。次に、**in vitro**の特性評価により、**CD70**に対する特異性と、ヒトおよびカニクイザル**CD70**+細胞に対する等価活性が実証されました。オンターゲット毒性の可能性を理解するために、組織発現解析が行われ、**CD70**が正常な健康な組織や細胞では主にリンパ球に限定されることが示されました。従って、**N6P**はオンターゲット毒性を示さないことが予想された。しかし、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、**N6P**を介した有害な炎症が複数の組織で確認され、中皮や上皮が頻繁に侵された。追跡免疫組織化学分析により、**N6P**による傷害を受けたいくつかの組織の中皮細胞および上皮細胞に**CD70**の発現が認められたが、対照組織や傷害を受けなかった組織には認められなかった。これらのデータは、**CD70**のようないくつかの標的抗原について、BiTE分子は、抗原の発現が非常に低い組織で活性を示すか、または抗原がストレス下でアップレギュレートされて、分子の活性が可能になることを示している。この研究は、**CD3**二重特異性分子のオンターゲット/オフターゲット活性に関連する想定される負債に完全に対処するためには、発現とアップレギュレーションを徹底的に理解する必要があることを示している。

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

CARCINOGENESIS

Persistent γ -H2AX Formation and Expression of Stem Cell Markers in N-Butyl-N-(4-Hydroxybutyl)Nitrosamine-Induced Bladder Carcinogenesis in Rats Get access

Takanori Yamada, Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotoshi Akane, Tomomi Morikawa ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 51–61, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac064>

Abstract ▲

N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン (BBN) 短期投与によるラット膀胱腫瘍の発生において、DNA損傷のバイオマーカーである γ -H2AX形成とサイトケラチン14、アルデヒド脱水素酵素1A1、CD44などの幹細胞マーカー (SCMs) の発現を検討した。病理組織学的検査では、BBNによって誘発された膀胱尿路上皮のびまん性単純過形成は、休薬後に正常な外観の尿路上皮に回復したが、焦点性の増殖性病変は新たに発生し、その後良性乳頭腫や癌に進行した。免疫組織化学的解析の結果、BBNによる γ -H2AX形成、ALDH1A1およびCD44の発現は、休薬後長期にわたって正常な尿路上皮において対照群よりも高いレベルで持続していた。休薬後も持続的な慢性炎症が認められたため、炎症関連因子の標的遺伝子発現解析を行ったところ、Stat3やMycを含む101遺伝子が持続的に高発現していることが判明した。パスウェイ解析の結果、Stat3やMycの活性化がSCMの発現に関与している可能性が示唆された。Stat3/Mycとの関連が予測された遺伝子の一つである肝細胞増殖因子 (Hgf) に着目し、BBNにより増加したHGF陽性細胞が休薬後も正常な尿路上皮に残存し、 γ -H2AXやSCMと共局在することを確認した。これらの結果は、膀胱腫瘍形成の初期に生じた γ -H2AX形成とSCM発現の長期持続は、曝露による一過性の反応ではなく、膀胱腫瘍形成に寄与している可能性を示唆するものであった。さらなる研究が必要であるが、BBN誘発ラット膀胱腫瘍は、 γ -H2AX形成を伴うDNA損傷後にSTAT3/MYC経路の活性化を介してSCM陽性細胞から生じる局所的過形成に由来する可能性がある。

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

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

Increased Renal Expression of Complement Components in Patients With Liver Diseases: Nonalcoholic Steatohepatitis, Alcohol-Associated, Viral Hepatitis, and Alcohol-Viral Combination

[Get access](#)

Kayla L Frost, Joseph L Jilek, Austin D Thompson, Robert R Klein, Shripad Sinari ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 62–72, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac070>

Abstract ▲

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール関連肝疾患（ALD）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ALD/HCVなどの炎症性肝疾患は、年間約200万人の死因となっています。肝機能障害が腎臓の生理機能に影響を与えるという証拠が増えているにもかかわらず、肝疾患の診断が限定的であること、肝疾患の病因が複雑であること、腎機能検査が十分でないことなどから、臨床的に支持される情報は限られています。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、NASH、ALD、HCV、ALD/HCV患者（n = 5–7）から肝および腎病理を有するヒト腎生検が得られた。各肝疾患では、間質性腎炎50%以上、間質性線維化50%以上、推定糸球体濾過量による腎機能障害（NAFLD 36.7 ± 21.4 ; NASH 32.7 ± 15.0 ; ALD 16.0 ± 11.0 ; HCV 27.6 ± 11.5 ; ALD/HCV 21.0 ± 11.2 ml/min/1.73 m²）が腎病理として確認されました。トランスクリプトーム解析により、肝疾患に反応して保存された方向に発現が変化する55の遺伝子が同定された。免疫制御との関連を考え、 α -2-マクログロブリン、クラスタリン、補体C1q C鎖（C1QC）、CD163、多量体IgAおよびIgMの接合鎖（JCHAIN）のタンパク質レベルをLC-MS/MSでさらに定量化した。C1QCは、NASH、ALD、HCV、ALD/HCVにおいて、コントロール（ 19.2 ± 10.4 pmol/mgタンパク質、 $p \leq 0.08$ ）に対して増加を示した（ 42.9 ± 16.6 ; 38.8 ± 18.4 ; 39.0 ± 13.5 ; 40.1 ± 20.1 pmol/mgタンパク質）。間質性病態を伴う炎症性肝疾患で確認された腎臓の発現変化は、肝関連腎機能障害の病態を示唆するものである。このユニークなコホートは、診断の不一致とサンプルの入手可能性を克服し、肝機能障害が腎生理に及ぼす影響に関するメカニズム研究のための知見を提供するものである。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Adrenal Stress Hormone Regulation of Hepatic Homeostatic Function After an Acute Ozone Exposure in Wistar-Kyoto Male Rats

Get access [Thomas W Jackson](#), [Andres R Henriquez](#), [Samantha J Snow](#), [Mette C Schladweiler](#), [Anna A Fisher](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 73–90, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac065>

Abstract ▲

オゾンによる肺損傷、炎症、肺・視床下部遺伝子発現変化は、副腎摘出（AD）ラットでは減少している。急性オゾン暴露は、エピネフリンとコルチコステロンの増加を伴う代謝の変化を誘発する。我々は、観察された肝オゾン効果には副腎皮質ホルモンが関与しており、ADラットではこれらの変化が減弱されると仮定した。Wistar-Kyotoラットを偽手術（SH）またはAD手術の5-7日後に、大気または0.8ppmのオゾンに4時間暴露した。暴露直後の血清試料について代謝物を、肝臓について転写の変化を分析した。オゾンは血中トリグリセリド、コレステロール、遊離脂肪酸およびレプチンを増加させたが、ADラットは増加させなかった。オゾンによるグルコースを介したインスリン分泌の抑制は、ADラットでは見られなかった。オゾンによる視床下部と肺のmRNA発現変化の減少とは異なり、大気暴露ラット（AD-air/SH-air）のADでは、約1000遺伝子の肝臓での発現に差が生じた。

同様に、ADラットにオゾンを投与した場合（AD-ozone/AD-air）、約1000の遺伝子の発現に差が生じた。SHラットのオゾン誘発肝変化は、アセチルCoA生合成、TCAサイクル、サーチュインなどの代謝プロセスに関わるパスウェイに濃縮されていることが示された。上流予測因子解析では、グルココルチコイドによる反応やフォルスコリンが関与する経路との類似性が確認された。これらの変化は、オゾンに暴露されたADラットには見られなかった。しかし、オゾンは、シナプス形成、神経血管結合、神経炎症、およびインスリンシグナルの活性化と老化経路の抑制を反映するAD肝臓mRNAに独自の変化を引き起こした。これらのラットでは、upstream predictor解析により、グルココルチコイドの機能不全に関与していると思われる多数のマイクロRNAが同定された。これらのデータは、オゾンによる肝ホメオスタシスに副腎ストレスホルモンが重要な役割を果たしていることを示し、環境駆動型疾患の伝播における副腎ストレスホルモンの役割を解明するためのさらなる研究が必要である。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Multigenerational Effects of an Environmentally Relevant Phthalate Mixture on Reproductive Parameters and Ovarian miRNA Expression in Female Rats [Get access](#)

[Andressa V Gonsioroski](#), [Ariana M Aquino](#), [Luiz G Alonso-Costa](#), [Luis F Barbisan](#), [Wellerson R Scarano](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 91–106, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac066>

[Abstract](#) ▲

フタル酸エステル類は、多くの消費者製品に使用されている内分泌攪乱化学物質です。私たちの研究室では、以前、6種類のフタル酸エステルからなる環境関連混合物を開発し、マウスの雌の生殖機能を破壊することを発見した。しかし、この混合物への母体曝露が、F1およびF2世代の雌ラットの生殖パラメータおよび卵巣後成に影響を及ぼすかどうかは不明であった。そこで、我々は、母体がフタル酸エステル混合物に曝露された場合、F1およびF2世代の雌ラットの卵胞形成、ステロイド形成、および卵巣のマイクロRNA（miRNA）に影響を与えるという仮説を検証した。

妊娠中の雌ラットを4群に分け、妊娠10日から出生後21日まで毎日、コーン油（対照群）、 $20 \mu\text{g/kg/日}$ 、 $200 \mu\text{g/kg/日}$ 、または 200mg/kg/日 のフタル酸エステル混合物を経口投与した。母体がフタル酸エステル混合物に曝露されると、コントロールと比較して、F1およびF2世代の雌ラットの卵胞形成が損なわれ、F1世代の雌ラットのステロイド形成に影響を及ぼした。さらに、フタル酸エステル混合物は、F1およびF2世代の雌ラットの卵巣において、細胞周期およびステロイド形成に関連するいくつかの遺伝子の発現を対照群に比べ変化させた。また、卵子の成熟過程に関与する **rno-mir-184** の卵巣での発現が増加した。以上のことから、フタル酸エステル系混合物の母体曝露は、F1世代およびF2世代の雌ラットの卵胞形成とステロイド形成に影響を与え、F1世代の雌ラットの卵巣のmiRNA発現を変化させることが明らかとなった。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

FEATURED

Parenchymal and Inflammatory Cell Responses to Single and Repeated Ozone Exposure in Healthy and Surfactant Protein-C Mutant Lung FREE

Jacklyn Nguyen, Cassandra E Deering-Rice, Brittnie S Armstrong, Christopher Massa, Christopher A Reilly ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 107–123, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac074>

[Abstract](#) ▲

サーファクタントタンパク質C (SP-C) をコードする肺胞上皮特異的遺伝子の変異は、肺疾患と関連している。オゾン (O₃) は、酸化傷害と炎症を通じてストレスを悪化させることが知られているユビキタス汚染物質である。単回および反復のO₃曝露による構造的、機能的、免疫学的影響を理解するために、SP-CWTおよびサーファクタントタンパク質-C I73T変異体 (SP-CI73T) マウスを大気またはO₃ (0.8 ppm、3時間、最大連続4日間) に曝露しました。O₃は、ミトコンドリアおよびオートファジックの活性化 (PINK1、LC3B、p62)、焦点のリモデリング、終末気管支と肺胞の接合部に限局した炎症と関連していた。組織学的損傷は、繰り返し暴露されることで悪化した。SP-CI73Tマウスでは、単回O₃曝露で一過性のエラスチン繊維の減少が見られたが、反復曝露によりエラスチンの顕著な増加が見られた。フローサイトメトリ解析では、繰り返し曝露した条件下で、古典的な単球と単球由来のマクロファージが増加し、SP-CI73Tマウスではそのピークが24時間早かった。免疫組織化学的解析では、Arg-1+とCD206+の活性化細胞が肺のリモデリング領域内に集積していることも確認された。リンパ球の分析では、CX3CR1-B220+ B細胞が単回 (24/72時間) 後に蓄積していることが確認された。SP-CWTマウスでは、これらのB細胞の表現型が72時間後にCX3CR1+に変化した。SP-CI73T変異体では、肺、骨髄、血液、脾臓のNK1.1+ NKp46+ナチュラルキラー細胞の枯渇も見られた。これらの結果は、健康な肺の構造と機能に対する酸素の累積的影響と、チャレンジに反応するSP-C変異体における骨髄およびリンパ球の異常な動員を示すものである。この研究により、ヒトの病気と同じように、遺伝的感受性の範囲内で環境暴露をモデル化することの重要性が明らかになりました。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

Are Non-animal Systemic Safety Assessments Protective? A Toolbox and Workflow

[Alistair M Middleton](#), [Joe Reynolds](#), [Sophie Cable](#), [Maria Teresa Baltazar](#), [Hequn Li](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 124–147, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac068>

Abstract ▲

毒性学的リスク評価における重要な問題は、非動物系の新しいアプローチ手法（NAM）を用いて、過度に保守的にならずに、人の健康を保護する安全性の決定を行うことができるかということである。本研究では、成人消費者を対象とした体系的な安全性評価を実施するための中核的なNAMツールボックスとワークフローを提案する。また、過去の安全性判断に対するベンチマークによって、ツールボックスとワークフローがどの程度保護的で有用であるかを評価するアプローチも提示する。ツールボックスには、ヒトの全身性C_{max}値を推定する生理学的カイネティクス（PBK）モデル、および出発点を推定するハイスループットのトランスクリプトミクス、細胞ストレスパネル、*in vitro*薬理プロファイリングの3つの生物活性プラットフォームが含まれています。PBKモデルのパラメータ化の仕方によって、C_{max}推定値の不確実性を定量化するベイズモデルが開発されました。この評価方法の実現可能性は、消費財の観点から高リスクと考えられるもの（例えば、全身に生理活性を有する医薬品）と低リスクのもの（例えば、既存の食品や化粧品の成分）を含む10種類の化学物質の24の曝露シナリオを用いて検証された。新しい保護性と有用性の指標を用い、ツールボックスを用いて低リスクのシナリオの69%（9/13）をそのように同定できる一方、高リスクのシナリオのすべて（5/5）に対して保護できることが示された。この結果は、動物データを使用することなく、いかに強固な安全性の決定が可能であることを示しています。この研究により、ツールボックスとワークフローが、より広範な化学物質曝露シナリオに対して、どの程度保護的で有用であるかを評価することが可能になります。

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

LETTERS TO EDITOR

Decision-Making with New Approach Methodologies: Time to Replace Default Uncertainty Factors with Data [Get access](#)

[Ivan Rusyn, Weihsueh A Chiu](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 148–149, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac033>

[Extract](#) ▲

Doursonら（2022）は、2021年毒性学会年次総会で行われた「ヒト細胞を用いたin vitro試験における不確実性要因の将来」に関する討論の有益な要約を提供している。新しいアプローチの方法論によるデータの利用について、「if?」の問いから「how?」の考察に軸足を置いた、しっかりとした談話を見ることができたことを嬉しく思っている。実際、in vitroの生物活性データを活用し、化学物質インベントリの優先順位設定からリスクに基づく決定へと軸足を移すためには、規制当局と研究者の間の協力と議論が必要です（Dourson et al., 2022）。我々は、安全な曝露レベルを導き出すための現在の一般的な枠組みの中で、新しいアプローチの方法論データの有用性について実質的な議論を行う時期が来ていると考えている。しかし、我々は、新しいアプローチ手法のデータに対して、新たなデフォルトの不確実性係数を発明するという、明らかに前進したかのような提案には反対である。新しい方法論は、化学物質固有の調整係数を導き出す機会を提供するものであり、既定の仮定に過度に依存する「未来に逆戻り」させるものではないからだ。この点で、Doursonら（2022）に対する批判を3点提示する。

[View article](#)

Response to Decision-Making with New Approach Methodologies: Time to Replace Default Uncertainty Factors with Data Get access

[Michael Dourson, Lorna Ewart, Suzanne C Fitzpatrick, Silvia B M Barros, Brinda Mahadevan ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 1, September 2022, Pages 150–151, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac034>

[Extract](#) ▲

我々は、Rusyn博士とChiu博士（Rusyn and Chiu, 2022）に回答する機会を得たことを感謝し、既定の不確実性係数は可能な限りデータで置き換えられるべきであるという彼らの基本的な前提に同意する。新しい評価方法からの情報は、そのようなデータの1つの可能性のあるソースである。しかし、一般的な同意にもかかわらず、いくつかの記述には少々驚かされた。

まず、Dourson ら（2022）が、長年にわたる不確実性と変動性の混同に不注意にも加担している可能性があることを指摘する。

私たちは、これらの絡み合った問題を混同していないことを謹んで指摘します。40年以上にわたる不確かさ要因に関する広範な文献、100以上の出版物、そのうちのいくつかは私たちが引用したものですが、これらの要因の「不確かさと変動性」の側面を日常的に記述しています。我々の論文Doursonら（2022）の図2は、変動性と不確実性の両方を示すことを意図しており、これらの要因のうち2つは集団変動により予測リスクを減少させると見られ（UFHとUFL）、他の3つの要因は不確実性を減らすためにリスクを減らすことなくある線量反応曲線から別の曲線へと移動すると見られている。

[View article](#)



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2022 Society of Toxicology

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](#)