

## Browse issues

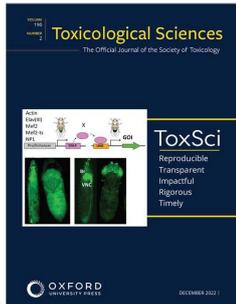
### Year

2022

### Issue

Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 113–241

[Browse by volume](#)



Volume 190, Issue 2

December 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

## Volume 190, Issue 2, December 2022

### EDITOR'S NOTE

#### Thank You, ToxSci Reviewers

[Jeffrey M Peters](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 113–116,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac107>

毒性学会の機関誌である *Toxicological Sciences* の使命は、毒性学分野におけるインパクトのある研究を幅広く掲載することです。*Toxicological Sciences* が世界中の毒性学者にとって信頼できるリソースであり続けるために、編集チームはその使命を非常に重く受け止めており、査読者のサービスなしにはこのジャーナルがこの使命を果たすことはできないことを認識しています。

Toxicological Sciences 誌編集部は、この場をお借りして、昨年度本誌にご協力いただいた査読者の皆様の時間、エネルギー、専門知識に感謝いたします。皆様は、ジャーナルから多数の依頼を受け、著者に自分の専門知識や提案を無償で提供するために多くの時間を費やしていると思われます。さらに、皆さんの多くは、経験の浅い査読者を指導することで、ご自身の専門知識や提案を進んで共有し、査読プロセスに対するさらに高いレベルのコミットメントを示しています。皆様のおかげで、Toxicological Sciences に掲載された再現性、透明性、インパクト、厳密性、そしてタイムリーな論文は、毒性学の広い分野をリードしており、私たちの使命を支えていただいていることに感謝申し上げます。

[View article](#)

## CONTEMPORARY REVIEW

### Use of Human iPSC-CMs in Nonclinical Regulatory Studies for Cardiac Safety Assessment

[Xi Yang](#), [Alexandre J S Ribeiro](#), [Li Pang](#), [David G Strauss](#)

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 117–126,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac095>

ヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞 (hiPSC-CM) は、心機能評価のためのヒトに関連したプラットフォームを提供します。hiPSC-CMを用いた代替アッセイは、規制当局の意思決定においてますます採用されるようになってきている。レトロスペクティブレビューによると、米国食品医薬品局 (FDA) に提出された薬物誘発性心毒性の非臨床試験において、hiPSC-CMベースのin vitroアッセイが着実に使用されていることが明らかになりました。ほとんどのhiPSC-CMsデータは探索的研究で得られたもので、他の非臨床データと一致する支持的な証拠として提出されました。それらの研究のいくつかは、臨床試験デザインに情報を提供するために使用されました。

本稿では、FDAへの規制当局への申請におけるhiPSC-CMの使用の概要を、催不整脈及び非催不整脈リスク評価へのヒト関連in vitroデータの統合に焦点を当てながら説明する。hiPSC-CMsデータを含む規制当局への申請を特定することにより、臨床試験におけるヒトの心臓の安全性を予測するための有用性を探り、その限界について議論します。重要なメッセージは、規制当局がhiPSC-CMsデータを受け入れるかどうかは、その使用状況とデータの正確な解釈の両方に依存するということです。

[View article](#)

## FORUM

### A Transformative Vision for an Omics-Based Regulatory Chemical Testing Paradigm

Kamin J Johnson, Scott S Auerbach, Tina Stevens, Tara S Barton-Maclaren, Eduardo Costa ...

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 127–132, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac097>

工業化学物質や農薬のヒトや生態系の健康リスク評価における分子データの利用は、長年にわたり科学界で期待されてきたが、これらのデータがリスク評価に利用されることはほとんどない。ここでは、現在の先端エンドポイントに基づく規制毒性試験のパラダイムを改良し、それに代わるトランスクリプトーム手法の実現可能性と今後の発展を探るための論理的枠組みを提案する。この変革のビジョンが実現する前に、利害関係者に受け入れられる必要がある4つの基本原則を概説し、議論する。現在の知識で十分に裏付けられている第1の原則は、トランスクリプトミクスは、試験生物に対する内因性または外因性の影響によって生じる遺伝子発現の変化を検出するための信頼できるツールであるということである。第二の原則は、遺伝子発現の変化は、生物におけるストレス要因に対する有害または適応的な生物学的反応の指標であるということです。

原則3は、トランスクリプトミクスは、短期間の *in vivo* 試験から、協調的分子変化 (CMC) が予想されない用量レベルでのベンチマークとなる出発点 (POD) を確立するために使用できることである。最後に、原則4では、トランスクリプトームによるPOD (CMCの用量レベルで設定) を用いることで、ヒトの健康を保護するリスク評価の裏付けが得られると述べている。4つの原則すべてが実証されれば、このビジョンは、多くの毒性学的状況において哺乳類の安全な曝露レベルを確立することに焦点を当てた工業化学および農薬のリスク評価プロセスの側面を変革し、ヒトの健康を同等またはそれ以上に保護しながら動物使用を大幅に削減することが期待される。重要なことは、これらの原則とアプローチが生態学的安全性評価にも一般的に適用可能であるということである。

[View article](#)

## BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

### Evaluation of the Uptake, Metabolism, and Secretion of Toxicants by Zebrafish Larvae

John C Achenbach, Joseph P M Hui, Fabrice Berrue, Cindy Woodland, Lee D Ellis

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 133–145, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac102>

ゼブラフィッシュの幼生は、既知および新規化合物の生物活性と毒性の両方を試験するハイスループット・モデルとして古典的に使用されており、動物実験廃止の国際的な機運の中で有望な全生物ニューアプローチ法となっています。幼虫は一般に静的な環境で試験対象の化学物質に曝露され、化合物の初期浴濃度をもとに濃度反応パターンが算出される。この方法では、試験対象化合物の吸収、分布、代謝、排泄がほとんど考慮されていないため、化合物のトキシコキネティクスプロファイルに大きな影響を与え、モデルの予測能力に影響を与える可能性がある。

本研究では、標準的な *in vitro* 魚類胚毒性試験の曝露時間に合わせて、3種類のフェノール化合物と thiabendazole, 3,4-dichloronalanine の受精後 6, 8, 24, 72, 120 時間における既知毒性物質のトキシコキネティクスプロファイルを評価した。その結果、生物濃縮効果に加えて、すべての化合物が仔魚によって活発に代謝・排泄されることが明らかになった。また、毒性物質間の比較から、取り込みと代謝のパターンが多様であり、その濃度反応パターンの違いを部分的に説明できる場合が多いことも重要な点である。本研究で得られた知見は、化学物質の毒性プロファイルをよりよく理解し比較するために、標準的なゼブラフィッシュ幼生毒性試験法を用いて試験した化学物質の安定性とトキシコキネティクスプロファイルを評価する必要性を強調するものとして重要である。

[View article](#)

FEATURED

## Targeted Intracellular Demethylation of Methylmercury Enhances Elimination Kinetics and Reduces Developmental Toxicity in Transgenic *Drosophila*

Ian N Krout, Thomas Scrimale, Matthew D Rand

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 146–157,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac105>

メチル水銀 (MeHg) は、今日でも公衆衛生上の優先的な懸念事項として存続している。そのため、メチル水銀の代謝、動態、毒性発現に影響を及ぼすメカニズムは、曝露リスクに関する情報を得るために不可欠な知識である。MeHgと無機水銀 (Hg<sup>2+</sup>) の毒性は異なるという証拠があり、MeHgの毒物動態/動態を制御する上で生体内変換 (脱メチル化) の役割が強調されている。

腸内の微生物によるMeHgの脱メチル化は排泄速度に影響を与えると考えられているが、組織や標的臓器における全身性の脱メチル化がMeHg毒性に影響を与える可能性はまだ不明である。発生過程における全身的なMeHgの脱メチル化の影響を調べるために、我々はトランスジェニックショウジョウバエを操作して、細菌の有機メルカリアーゼ酵素 (merB) を標的かつ組織特異的に発現させた。merBによる脱メチル化、ユビキタス (アクチンプロモーター経由)、組織特異的 (すなわち腸、筋肉、ニューロン) のすべての組み合わせで、蛹から成虫への移行時にMeHgによる脱皮不全の救助が観察された。MeHgを与えた幼虫で、merBをユビキタスあるいはターゲット (腸と筋肉) に発現させると、蛹の段階でのMeHg体負荷がコントロールに比べて有意に減少することがわかった。また、成虫においてmerB脱メチル化が誘導されると、MeHg排泄率が有意に増加することが観察された (対照、 $t_{1/2} = 7.2$ 日、merBハエ、 $t_{1/2} = 3.1$ 日)。神経細胞特異的なmerB発現により、Hg体負荷の減少なしに、MeHgによる脱皮不全の救助が観察されたが、Hgが脳から離れた場所に再分配された。これらの結果は、これまで知られていなかった細胞内のMeHg脱メチル化が、Hgの輸送と排出を促進し、発達期のMeHg毒性を軽減する可能性を示している。

インパクトステートメント これらの知見は、MeHgの脱メチル化が動物全体のMeHg排泄・分布動態に大きく寄与する可能性を示し、それによってMeHgの毒性に対する保護手段を提供するものである。したがって、本研究は、MeHgに対する個体の抵抗性や感受性を決定するプロセスに関する重要な洞察を提供し、MeHg曝露に起因する毒性リスクを軽減するための新しい代謝ベースの経路を標的とした治療法の根拠を与えるものである。

[View article](#)

## Transcriptional Regulation of Human Arylamine N-Acetyltransferase 2 Gene by Glucose and Insulin in Liver Cancer Cell Lines

Kyung U Hong, Raúl A Salazar-González, Kennedy M Walls, David W Hein

アリールアミンN-アセチルトランスフェラーゼ2 (NAT2) は、生体異物や薬物の第二相代謝に関与することがよく知られている。最近、ゲノムワイド関連研究およびマウスモデルにより、NAT2がインスリン感受性や血漿脂質レベルの調節に関与していることが示された。しかし、そのメカニズムはまだ不明である。HepG2 (肝細胞) 細胞では、ヒトNAT2の転写レベルが、培養液の栄養状態によってダイナミックに変化することがわかった。グルコース存在下で培養すると、NAT2 mRNAの発現およびN-アセチルトランスフェラーゼ活性が有意に誘導された。さらに、インスリンまたは酢酸処理によっても、NAT2 mRNAは有意に誘導された。グルコースおよび酢酸依存的なNAT2の発現変化を、FABP1、CPT1A、ACACA、SCD、CD36、FASN、ACLY、G6PC、PCK1などの糖・脂質代謝に関わる遺伝子と検討・比較したところ、NAT2はグルコースおよび酢酸依存的に発現が上昇することがわかった。FABP1やCD36などの脂肪酸輸送や脂質生成に関わる遺伝子は、NAT2と同様の発現パターンを示しました。NAT2と共発現している遺伝子をインシリコで解析したところ、脂質やコレステロールの生合成や輸送に関わる生物学的プロセスが濃縮されていることが明らかになった。中でも、A1CF (APOBEC1 complementation factor) は、正常ヒト組織での発現量において、NAT2と最も高い相関を示しました。本研究により、ヒトのNAT2が肝癌細胞株においてグルコースとインスリンによって転写制御されていること、またNAT2の遺伝子発現パターンが脂質の代謝や輸送に関わる遺伝子と類似していることが初めて明らかになった。

[View article](#)

**DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY****PFOA-Induced Ovotoxicity Differs Between Lean and Obese Mice With Impacts on Ovarian Reproductive and DNA Damage Sensing and Repair Proteins**

Maria Estefanía González-Alvarez, Andrew Severin, Maryam Sayadi, Aileen F Keating

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 173–188,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac104>

パーフルオロオクタン酸（PFOA）は、環境中に残留するパーフルオロアルキル物質であり、消費者製品に広く使用されている。PFOAへの暴露は、内分泌かく乱作用、女兒の思春期遅延、胎児の成長低下など、生殖・発達への影響と関連があるとされています。米国では、女性の40%、女兒の20%が肥満であり、少数民族の女性でその割合が高くなっています。肥満は、不妊症、卵子の質の低下、流産、子孫の欠陥の原因となる。本研究では、PFOA曝露が発情周期、卵巣ステロイドホルモン、卵巣プロテオームに影響を与えることを提案し、さらに肥満がPFOAによる卵巣毒性に影響を与えるという仮説を立て、PFOA曝露による卵巣毒性を調べた。雌の野生型（KK.Cg-a/a、痩せ型）またはKK.Cg-Ay/J（肥満型）マウスに、7週齢から15日間、生理食塩水（CT）またはPFOA (2.5 mg/kg) を1回経口で投与しました。摂餌量、体重、発情周期、血清プロゲステロン、心臓、脾臓、腎臓、子宮の重量には影響がなかった ( $p > 0.05$ )。卵巣重量は、肥満マウスではなく、痩せ型マウスにおいて、ビヒクル対照マウスと比較してPFOA曝露により減少した ( $p < 0.05$ )。液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析を単離した卵巣タンパク質について実施し、PFOA曝露は、DNA損傷感知・修復経路および生殖経路に参与するタンパク質の卵巣存在量を、痩せ型マウスと肥満マウスで差をつけて変化させた ( $p < 0.05$ )。このデータは、PFOAへの曝露が卵巣重量を変化させ、雌の繁殖力を低下させる可能性のある方法で、痩せた雌と肥満の雌の卵巣タンパク質を差次的に標的にしていることを示唆している。

[View article](#)

## Reproductive Development of Male Rats Exposed In Utero to Stress and/or Sertraline

Ana Flávia Quiarato Lozano, Bruna Marques Tavares, Patrícia Villela e Silva, Jorge Willian Franco de Barros, Wilma De Grava Kempinas

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 189–203,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac100>

妊娠中のsertralineの処方増加しているが、生殖発生に対する作用についてはほとんど知られていない。そこで、本研究では、セルトラリンとの関連性の有無にかかわらず、ストレスが雄ラットの生殖発生に及ぼす影響について検討することを目的とした。妊娠中のWistarラットを4群に分けた (n = 16/群)。CO: ろ過水投与、SE: 20 mg/kgのセルトラリン投与、ST: 拘束ストレスを与え、ろ過水投与、SS: 拘束ストレスを与え、セルトラリン投与。処置は妊娠日数 (GDs) 13~20まで行った。動物はGD20 (n=8/グループ)、出生後日 (PND) 45 (n=8/グループ)、PND110 (n=8/グループ) に安楽死させた。精巣と精巣上体を組織学的に分析し、精巣については増殖細胞核抗原 (PCNA) とウィルムス腫瘍タンパク質 (Wt1) による免疫組織化学を実施した。精子の質もPND110で分析した。体重、肛門生殖器距離 (AGD)、思春期設置日の推移も確認した。統計解析: 2元配置の分散分析またはクラスカル・ワリス検定 ( $p \leq 0.05$ )。胎児精巣は、セルトラリン曝露群で好酸性細胞を多く呈していた。また、SS群ではライディッヒ細胞の核体積の減少が見られた。この同じグループは、PCNAとWt1の低発現、精巣と精巣上体の重量減少、AGDの低下、思春期設置の遅延を示した。セルトラリンに曝露された成人群は、精子の形態および運動性に变化を示した。この結果は、出生前のsertralineへの曝露がラットの生殖器系の発達を損なうことを示している。

[View article](#)

## ENDOCRINE TOXICOLOGY

### Pre-Conceptional Exposure to Glyphosate Affects the Maternal Hepatic and Ovarian Proteome

Gulnara Novbatova, Kelsey Timme, Andrew Severin, Maryam Sayadi, Aileen F Keating

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 204–214,  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac098>

一般的に使用されている除草剤であるグリホサート (GLY) への曝露は、尿中検出により支持され、女性における妊娠期間の短縮と関連している。本研究では、低用量のGLYを妊娠前に慢性的に曝露すると、妊娠中期および後期の母体の卵巣機能に影響を与えるという仮説を検証した。マウス (C57BL/6、n = 40) を7週齢から10週間、生理食塩水ビヒクル対照 (CT、n = 20) またはGLY (2 mg/kg、n = 20) に1日1回曝露した。曝露後、雌は妊娠14日目 (GD14) または離乳後 (PW) に妊娠させられ、安楽死させられた。妊娠成功率はGLY曝露により75%から55%に低下した。体重、母体血清17β-エストラジオール、子馬のサイズに対する処理効果 ( $p > 0.05$ ) は認めなかった。卵巣重量はGD14およびPWダムにおいてそれぞれGLYの影響を受けなかったか、あるいは減少した ( $p < 0.05$ )。GLYへの曝露はPWの卵巣二次卵胞数を減少させたが ( $p < 0.05$ )、その他の卵胞組成への影響はなかった。LC-MS/MSによるタンパク質の存在量分析により、GLYはGD14のダムでは26の卵巣タンパク質と41の肝臓タンパク質、PWのダムでは39の肝臓タンパク質に変化を与えた ( $p < .05$ ) ことが確認された。GD14ダムでは、GLYは卵巣のSEC16A ( $p < 0.05$ ; 29倍) および肝臓のRPS27LとGM4952 ( $p < 0.05$ ; 約4倍) のタンパク質存在量を増加させた。GD14およびPWの両ダムにおいて、GLY曝露は肝臓RPS4を増加させ ( $p < 0.05$ )、ECHDC3を減少させた ( $p < 0.05$ )。DAVIDを用いたパスウェイ解析により、GD14のダムでは10個のGLY肝経路ターゲットがFDR $\leq 0.07$ で同定された。

[View article](#)

## ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

### Perfluorooctane Sulfonic Acid Disrupts Protective Tight Junction Proteins via Protein Kinase D in Airway Epithelial Cells

Joseph H Lucas, Qixin Wang, Irfan Rahman

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 215–226,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac096>

パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) は、長鎖のパーフルオロアルキル物質 (PFAS) であり、水性フィルム形成性発泡体で使用されてきた。PFOSは、喘息などの慢性肺疾患と関連する可能性があることを示す新たな疫学的証拠があり、ヒト組織の分析から、肺がPFOSの大きな体内負担を抱えていることが示されている。バリア機能の欠損は喘息の主要なリスクファクターである。したがって、我々は、PFOS曝露は、タイトジャンクションの調節異常を通じて、上皮バリア機能の低下をもたらすと仮定した。そこで、PFOSが上皮バリアー統合性に及ぼす影響を評価した。気管支上皮細胞 (16HBE) をコラーゲンコートしたトランスウェル上で培養し、5-25 $\mu$ MのPFOSで処理し、バリア機能とタイトジャンクションタンパク質の変化を評価した。プロテインキナーゼ D (PKD) 阻害剤、CID755673を用いてレスキュー実験を行った。PFOS処理により、経上皮電気抵抗 (TEER) が減少し、4 kDa FITC-デキストランのフラックスが増加した。さらに、PFOSは、オクルーディンおよびゾヌラオクルーデンス1のタンパク質レベルおよびタイトジャンクション組織化率を有意に低下させた。PFOS処理3時間後にPKDのリン酸化 (Ser744/Ser748) の増加が観察された。PKD阻害剤で前処理すると、PFOSによるTEERとFITC-デキストランのフラックスの変化が減衰し、オクルーディンのタンパク質レベルが回復した。結論として、PFOSは気管支上皮細胞において気道バリアの完全性の喪失とタイトジャンクションの崩壊を引き起こすが、これはPKDの阻害によって部分的に減弱された。これらの知見は、PFOSが気道バリア機能を破壊する可能性があり、PFOSと喘息などの呼吸器疾患との関連性の基礎となる潜在的な要因であることを実証している。

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

## REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

### A New Approach Methodology (NAM) Based Assessment of Butylated hydroxytoluene (BHT) for Endocrine Disruption Potential

K Nadira De Abrew, Ted Natoli, Cathy C Lester, Xiaohong Wang, Mahmoud Shobair ...

*Toxicological Sciences*, Volume 190, Issue 2, December 2022, Pages 227–241,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac099>

ブチルヒドロキシトルエン（BHT）は、多くの産業分野で広く使用されている合成酸化防止剤です。BHTはよく研究された化合物であり、多くの有利な規制決定がなされています。しかし、フランスの食品・環境・労働衛生安全庁（ANSES）による最近の意見では、内分泌かく乱作用におけるBHTの役割を仮定しています（ANSES（2021））。この意見は、主にラット試験において、甲状腺の生理機能に変化が見られるという観察結果に基づいています。これらの観察結果のメカニズムとして、チトクロームP450を介した甲状腺ホルモン異化作用の酵素的誘導が提案されていますが、因果関係は証明されていません。この文書では、内分泌かく乱作用が懸念されるもう一つのCoRAP（Community Rolling Action Plan）リスト物質であるブチルヒドロキシアニソール（BHA）へのread across argumentも提案されています。我々は、BHTが内分泌かく乱物質であるという仮説を、次世代リスクアセスメント（NGRA）の手法を用いて検証した。

4種類の細胞株。A549、HCC1428、HepG2、MCF7の4つの細胞株を、BHTと一連のBHTアナログで5つの異なる濃度で処理し、細胞抽出物からRNAを分離してL1000遺伝子配列プラットフォームで実行しました。トキシコゲノミクスに基づく評価は、BHTのユニークなゲノム署名を、他の化合物（多くの既知の内分泌かく乱物質を含む）の署名を含む大規模な外部データベースと比較し、BHTと同様のゲノム署名を持つ他の化合物に内分泌かく乱関連の作用様式（MoA）が広く存在するかどうかを特定することによって行われました。さらに、P&G read across framework（Wuら、2010）を用いて、BHTと構造的に類似した一連の類似体について、トキシコゲノミクスに基づく構造活性相関（SAR）評価を行い、BHTに適した類似体と考えられる化学物質に内分泌かく乱が関連するかどうかを把握しました。BHTもその類似体も、エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺、ステロイド生成に対する内分泌活性を持つ化合物に接続することはなかった。

[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 © 2023 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

[Cookie policy](#)

[Privacy policy](#)

[Legal notice](#)