

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 11 November

Review

[Current status and future perspective of computational toxicology in drug safety assessment under ontological intellection](#)

Yuki Yamagata, Hiroshi Yamada, Ikuo Horii

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 721-735

Original	Google translation
For the safety assessment of pharmaceuticals, initial data management requires accurate toxicological data acquisition, which is based on regulatory safety studies according to guidelines, and computational systems have been developed under the application of Good Laboratory Practice (GLP). In addition to these regulatory toxicology studies, investigative toxicological study data for the selection of lead compound and candidate compound for clinical trials are directed to estimation by computational systems such as Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) and related expert systems. Furthermore, in the “Go” or “No-Go” decision of drug development, supportive utilization of a scientifically interpretable computational toxicology system is required for human safety evaluation. A pharmaceutical safety evaluator as a related toxicologist who is facing practical decision needs not only a data-driven Artificial Intelligence (AI) system	医薬品の安全性評価のために、初期データ管理には、ガイドラインに従った規制安全性研究に基づく正確な毒物学的データ取得が必要であり、Good Laboratory Practice (GLP) を適用して計算システムが開発されています。これらの規制毒物学研究に加えて、臨床試験用のリード化合物および候補化合物の選択に関する調査毒物学研究データは、定量的構造活性相関 (QSAR) および関連するエキスパートシステムなどの計算システムによる推定に向けられています。さらに、医薬品開発の「Go」または「No-Go」決定において、人間の安全性評価には科学的に解釈可能な計算毒性学システムの支援的利用が必要です。実際の決定に直面している関連毒物学者としての医薬品安全性評価者には、最終的な結果を要求するデータ駆動型の人工知能 (AI) システムだけでなく、評価に必要な包括的な情報を提供し、決定を支援できる説明可能な AI も必要です。安全性評価の科学者への毒性効果のメカニズムに関する情報の説明と提案により、リスク評価のための補助的なパートナーシップシステムは、最終的に、対応するカウンターパートのデータの重みでプロジェクトベクトルを示すことができる強

Google translation/AEIC trial

<p>that calls for the final consequence but also an explainable AI that can provide comprehensive information necessary for evaluation and can help with decision making. Through the explication and suggestion of information on the mechanism of toxic effects to safety assessment scientists, a subsidiary partnership system for risk assessment is ultimately to be a powerful tool that can indicate project-vector with data weight for the corresponding counterparts. To bridge the gaps between big data and knowledge, multi-dimensional thinking based on philosophical ontology theory is necessary for handling heterogeneous data for integration. In this review, we will explain the current state and future perspective of computational toxicology related to drug safety assessment from the viewpoint of ontology thinking.</p>	<p>力なツールになるはずで。ビッグデータと知識の間のギャップを埋めるには、統合のために異種データを処理するために、哲学的オントロジー理論に基づいた多次元思考が必要です。このレビューでは、オントロジー思考の観点から、薬物安全性評価に関連する計算毒性学の現状と将来の展望を説明します。</p>
---	---

Original Article

[A comparative study of nickel nanoparticle and ionic nickel toxicities in zebrafish: histopathological changes and oxidative stress](#)

Shohei Yokota, Kazuichi Nakamura, Ryo Kamata

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 737-751

Original	Google translation
<p>Industry demand for nanomaterials is growing, but metal nanoparticle toxicity is not fully understood. For example, nickel nanoparticles (NiNPs) are used in electric capacitors, and their</p>	<p>ナノ材料に対する業界の需要は高まっていますが、金属ナノ粒子の毒性は完全には理解されていません。たとえば、ニッケルナノ粒子 (NiNP) は電気コンデンサに使用され、その消費量は増加していますが、毒性</p>

Google translation/AEIC trial

consumption is increasing, but there have been few reports of their toxicity and environmental effects. To elucidate the toxicological characteristics of NiNPs, we investigated their effects on the histopathology and oxidative states of zebrafish (*Danio rerio*) and compared the results with those of ionic nickel. Zebrafish exposed to four different concentrations of NiNPs or NiCl₂ for 72 hr or 7 days were subjected to histopathological analysis, and tissue samples were subjected to analyses for oxidative stress and gene expression. High concentrations of both NiNPs and NiCl₂ caused tissue damage in the gills, digestive tract, and liver. The damage was typically characterized by epithelial degeneration and necrosis in the gills, esophagus, and intestines, as well as by lipid loss and palisade pattern degradation in the liver. The damages to the gills, esophagus, and intestines were more severe after exposure to NiNPs, but exposure to NiCl₂ led to more severe liver damage. Exposure to NiNPs increased lipid peroxidation in the skin but decreased it in the liver and intestines; exposure to NiCl₂ increased lipid peroxidation in the intestines. Only exposure to NiCl₂ changed antioxidative responses, enzymatic antioxidant activities, and metallothionein gene expression. These results indicate that NiNPs, which are highly adsorptive, cause severe damage to the epithelium

と環境への影響に関する報告はほとんどありません。NiNPの毒物学的特性を解明するために、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) の組織病理学および酸化状態に対する影響を調査し、結果をイオン性ニッケルの結果と比較しました。72時間または7日間、4種類の濃度のNiNPまたはNiCl₂に曝露したゼブラフィッシュを組織病理学的分析にかけ、組織サンプルを酸化ストレスと遺伝子発現の分析にかけました。NiNPとNiCl₂の両方が高濃度であると、g、消化管、肝臓に組織損傷が生じます。損傷は、典型的には、oph、食道、腸の上皮変性と壊死、ならびに肝臓の脂質損失と柵状パターンの低下によって特徴付けられました。エラ、食道、および腸への損傷は、NiNPへの曝露後により深刻でしたが、NiCl₂への曝露はより深刻な肝臓損傷につながりました。NiNPへの曝露は、皮膚の脂質過酸化を増加させたが、肝臓と腸でそれを減少させた。NiCl₂への曝露は、腸の脂質過酸化を増加させた。NiCl₂への曝露のみが、抗酸化反応、酵素抗酸化活性、およびメタロチオネイン遺伝子発現を変化させました。これらの結果は、吸収性の高いNiNPが細胞表面との物理的接触および活性酸素スパイスの生成により上皮に深刻な損傷を引き起こすのに対し、吸収性のイオン性ニッケルは体内への吸収および送達により細胞の抗酸化反応に影響を及ぼすことを示しています肝臓に。

Google translation/AEIC trial

by physical contact with the cell surface and production of reactive oxygen species, whereas ionic nickel, which is absorptive, affects cellular antioxidative responses by absorption into the body and delivery to the liver.

Letter

[Magnolol protects PC12 cells from hydrogen peroxide or 6-hydroxydopamine induced cytotoxicity](#)

Takahito Nishiyama, Yasuhiro Masuda, Tadashi Izawa, Tomokazu Ohnuma, K ..

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 753-758

Original	Google translation
<p><i>Magnoliae Cortex</i> contains a range of bioactive components including terpenes (e.g. α-, β- and γ-eudesmol), phenylpropanoids (e.g. honokiol and magnolol) and alkaloids (e.g. magnocurarine). We recently reported that pretreatment of PC12 cells with <i>Magnoliae Cortex</i> extract significantly suppresses cytotoxicity induced by H₂O₂ or 6-hydroxydopamine (6-OHDA) through the induction of drug-metabolizing and antioxidant enzymes. In this study, we investigated whether honokiol and magnolol, which are known to be active components of <i>Magnoliae Cortex</i>, induce drug-metabolizing enzymes and antioxidant enzymes in PC12 cells. We also examined the cytoprotective effect of honokiol and magnolol against H₂O₂ or 6-OHDA induced cell death in PC12 cells. Our</p>	<p>Magnoliae Cortex には、テルペン (例: α-, β-, γ-オイデスマール)、フェニルプロパノイド (例、ホノキオール、マグノロール)、アルカロイド (例: マグノクラリン) を含むさまざまな生物活性成分が含まれています。我々は最近、Magnoliae Cortex 抽出物による PC12 細胞の前処理が、薬物代謝酵素および抗酸化酵素の誘導を通じて、H₂O₂ または 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) によって誘導される細胞毒性を有意に抑制することを報告しました。本研究では、マグノリア皮質の活性成分であることが知られているホノキオールとマグノロールが、PC12 細胞で薬物代謝酵素と抗酸化酵素を誘導するかどうかを調べました。また、PC12 細胞での H₂O₂ または 6-OHDA 誘発細胞死に対するホノキオールとマグノロールの細胞保護効果を調べました。私たちの結果は、ホノキオールとマグノロールが NAD (P) H : キノン酸化還元酵素 1 (NQO1) とカタラーゼ酵素活性の両方を</p>

Google translation/AEIC trial

<p>results revealed that honokiol and magnolol induced both NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and catalase enzyme activities in a concentration-dependent manner. Pretreatment of PC12 cells with magnolol suppressed toxicity induced by H₂O₂ or 6-OHDA. However, pretreatment of PC12 cells with honokiol showed only a suppressive effect on toxicity induced by H₂O₂. Our results suggest that the cytoprotective effect of <i>Magnoliae Cortex</i> extract on PC12 cells is mainly attributable to magnolol and only partially to honokiol.</p>	<p>濃度依存的に誘導することを明らかにしました。マグノロールによる PC12 細胞の前処理は、H₂O₂ または 6-OHDA によって誘発される毒性を抑制しました。しかし、ホノキオールによる PC12 細胞の前処理は、H₂O₂ によって誘発される毒性に対する抑制効果のみを示しました。我々の結果は、PC12 細胞に対するマグノリア皮質抽出物の細胞保護効果は、主にマグノロールに起因し、ホノキオールに部分的にのみ起因することを示唆しています。</p>
--	---

Original Article

[Estimation of potential risk of allyl alcohol induced liver injury in diabetic patients using type 2 diabetes spontaneously diabetic Torii-*Lep^{fa}* \(SDT fatty\) rats](#)

Tadakazu Takahashi, Chizuru Matsuura, Kaoru Toyoda, Yusuke Suzuki, Nao

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 759-776

Original	Google translation
<p>In order to estimate the potential risk of chemicals including drug in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), we investigated allyl alcohol induced liver injury using SD rats and Spontaneously Diabetic Torii-<i>Lep^{fa}</i> (SDT fatty) rats as a model for human T2DM. The diabetic state is one of the risk factors for chemically induced liver injury because of lower levels of glutathione for detoxification by conjugation with chemicals and environmental pollutants and their reactive metabolites. Allyl</p>	<p>2 型糖尿病 (T2DM) 患者における薬物を含む化学物質の潜在的なリスクを推定するために、SD ラットと自然発症糖尿病鳥居-<i>Lep^{fa}</i> (SDT 脂肪) ラットをヒト T2DM のモデルとして使用して、アリルアルコール誘発肝障害を調査しました。糖尿病状態は、化学物質および環境汚染物質およびそれらの反応性代謝物との結合による解毒のためのグルタチオンのレベルが低いため、化学的に誘発された肝臓損傷の危険因子の 1 つです。アリルアルコールは代謝性の高い不飽和アルデヒドであるアクロレインに代謝され、グルタチオンとの結合により解毒さ</p>

Google translation/AEIC trial

alcohol is metabolized to a highly reactive unsaturated aldehyde, acrolein, which is detoxified by conjugation with glutathione. Therefore, we used allyl alcohol as a model compound. Our investigations showed that SDT fatty rats appropriately mimic the diabetic state in humans. The profiles of glucose metabolism, hepatic function tests and glutathione synthesis in the SDT fatty rats were similar to those in patients with T2DM. Five-week oral dosing with allyl alcohol to the SDT fatty rats revealed that the allyl alcohol induced liver injury was markedly enhanced in the SDT fatty rats when compared with the SD rats and the difference was considered to be due to lower hepatic detoxification of acrolein, the reactive metabolite of allyl alcohol, by depleted hepatic glutathione synthesis. Taking all the results of the present study into consideration, the potential for allyl alcohol to induce liver injury is considered to be higher in diabetic patients than in healthy humans.

れます。したがって、アリル化合物をモデル化合物として使用しました。私たちの調査は、SDT 脂肪ラットがヒトの糖尿病状態を適切に模倣することを示しました。SDT 脂肪ラットのグルコース代謝、肝機能検査、およびグルタチオン合成のプロファイルは、T2DM 患者のプロファイルと類似していた。SDT 脂肪ラットへのアリルアルコールの 5 週間経口投与により、SD ラットと比較した場合、SDT 脂肪ラットではアリルアルコール誘発肝障害が著しく増強され、その差はアクロレインの肝臓解毒が低いためと考えられました。枯渇した肝臓のグルタチオン合成によるアリルアルコールの反応性代謝物。本研究のすべての結果を考慮すると、アリルアルコールが肝障害を誘発する可能性は、健康なヒトよりも糖尿病患者の方が高いと考えられています。

Original Article

[Alterations of NMDA and AMPA receptors and their signaling apparatus in the hippocampus of mouse offspring induced by developmental arsenite exposure](#)

Fenghong Zhao, Zijiang Wang, Yingjun Liao, Gaoyang Wang, Yaping Jin

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 777-788

Original	Google translation
Loss of cognitive function due to arsenic	ヒ素曝露による認知機能の喪失は、中国を

Google translation/AEIC trial

exposure is a serious health concern in many parts of the world, including China. The present study aims to determine the molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity and its consequent effect on downstream signaling pathways of mouse N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors (AMPA). Drinking water containing 0, 25, 50 or 100 mg/L arsenite was provided each day to mother mice throughout gestation period until postnatal day (PND) 35 to expose the newborn mice to arsenite during early developmental period. The effect of arsenite in the expressions of different components of NMDAR (NR1, NR2A, NR2B) and AMPAR (GluR1, GluR2, GluR3), including calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) and phosphorylated-CaMKII (p-CaMKII), at PND 7, 14, 21 and 35 was estimated and analyzed from the hippocampus of mice. A significant inhibition in the protein and mRNA expressions of NR1, NR2A, NR2B and GluR1 was observed in mice exposed to 50 mg/L arsenite since PND 7. Down regulation of GluR2 and GluR3 both at mRNA and protein levels was observed in mice exposed to 50 mg/L arsenite till PND 14. Moreover, both CaMKII as well as p-CaMKII expressions were significantly limited since PND 7 in 50 mg/L arsenite exposed mice group.

含む世界の多くの地域で深刻な健康問題です。本研究の目的は、ヒ素誘発性神経毒性の分子機構と、マウス N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) および α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-の下流シグナル伝達経路に対するその影響を決定することです。イソオキサゾールプロピオン酸受容体 (AMPA)。0、25、50、または 100 mg / L の亜ヒ酸塩を含む飲料水を、出生後日 (PND) 35 までの妊娠期間を通して母マウスに毎日提供し、新生マウスを初期発達期に亜ヒ酸塩に曝露しました。NMDAR (NR1、NR2A、NR2B) および AMPAR (GluR1、GluR2、GluR3) のさまざまな成分の発現における亜ヒ酸塩の影響 (カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) およびリン酸化 CaMKII (p-CaMKII) を含む)、PND 7、14、21、および 35 で、マウスの海馬から推定および分析されました。NR1、NR2A、NR2B および GluR1 のタンパク質および mRNA 発現の有意な阻害が、PND 7 以降、50 mg / L 亜ヒ酸塩に曝露されたマウスで観察されました。mRNA およびタンパク質レベルの両方で GluR2 および GluR3 のダウンレギュレーションが曝露されたマウスで観察されました PND 14 まで 50 mg / L 亜ヒ酸塩。さらに、50 mg / L 亜ヒ酸塩曝露マウス群の PND 7 以来、CaMKII と p-CaMKII の両方の発現は有意に制限されていました。この研究から得られた知見は、以前に報告された初期の亜ヒ酸塩曝露による後期の学習および記憶能力の障害は、NMDAR、AMPA、CaMKII および p-CaMKII の発現の変化に関連していることを示唆しています。

Google translation/AEIC trial

Findings from this study suggested that the previously reported impairment in learning and memorizing abilities in later stage due to early life arsenite exposure is associated with the alterations of NMDARs, AMPARs, CaMKII and p-CaMKII expressions.	
---	--

Original Article

[Human induced pluripotent stem cell-derived mast cells useful for *in vitro* mast cell activation assay exhibiting phenotypes and morphological characteristics of human mast cells](#)

Tatsuya Ikuno, Shunsuke Ito, Tomoaki Inoue

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 789-797

Original	Google translation
Mast cells are key players in the inflammatory response with an important role in allergic reactions and are therefore useful for assessing the risk of anaphylaxis. However, they are difficult to isolate due to their low abundance and wide distribution. To overcome this, we generated and characterized mast cell-like cells derived from human induced pluripotent stem (hiPS) cells. These hiPS cell-derived mast cells (hiPS-MCs) were generated using recombinant human bone morphogenetic protein 4 (BMP4), vascular endothelial growth factor 165 (VEGF), stem cell factor (SCF), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-9 (IL-9) in a StemPro-34 medium. The hiPS-MCs exhibited the morphological characteristics of human	マスト細胞は、アレルギー反応において重要な役割を果たす炎症反応の重要なプレーヤーであり、アナフィラキシーのリスクを評価するのに役立ちます。しかし、それらは、その存在量が低く、広範に分布しているため、分離が困難です。これを克服するために、ヒト人工多能性幹 (hiPS) 細胞に由来するマスト細胞様細胞を生成し、特徴付けました。これらの hiPS 細胞由来のマスト細胞 (hiPS-MC) は、組換えヒト骨形成タンパク質 4 (BMP4)、血管内皮成長因子 165 (VEGF)、幹細胞因子 (SCF)、インターロイキン-4 (IL-4) を使用して生成されました。インターロイキン-6 (IL-6)、および StemPro-34 培地のインターロイキン-9 (IL-9)。hiPS-MC は、ヒトマスト細胞の形態学的特徴を示し、高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) およびトリプターゼ、キマーゼ、CD117 などのマスト細胞マーカーを発現している

Google translation/AEIC trial

<p>mast cells, expressing high affinity-IgE receptor (FcεRI) and mast cell markers such as tryptase, chymase, and CD117. In addition, FcεRI stimulation with agonistic anti-IgE functionally increased the expression of activation markers CD63 and CD203c, as well as the amount of released histamine. We think the hiPS-MCs generated in this study will be useful for assessing the pharmacology and toxicity of anti-allergy medicines.</p>	<p>す。さらに、アゴニスト抗 IgE による FcεRI 刺激は、活性化マーカー CD63 および CD203c の発現、ならびに放出されたヒスタミンの量を機能的に増加させました。この研究で生成された hiPS-MC は、抗アレルギー薬の薬理学と毒性を評価するのに役立つと思います。</p>
---	--

Original Article

[Effects of ascorbic acid treatment on developmental alterations in calcium-binding proteins and gamma-aminobutyric acid transporter 1 in the cerebellum of lead-exposed rats during pregnancy and lactation](#)

Sung Min Nam, Jin Seok Seo, Sang-Soep Nahm, Byung-Joon Chang

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 799-809

Original	Google translation
<p>In the present study, we investigated the effects of lead (Pb) and ascorbic acid co-administration on rat cerebellar development. Female rats were randomly divided into the following groups: control, Pb, and Pb plus ascorbic acid (PA) groups. From one week prior to mating, female rats were administered Pb (0.3% Pb acetate in drinking water) and ascorbic acid (100 mg/kg, oral intubation). The chemical administration was stopped on postnatal day 21 when the morphology of the offspring's cerebellum is similar to that of the adult brain. The blood Pb level was</p>	<p>本研究では、鉛 (Pb) とアスコルビン酸の共投与がラット小脳の発達に及ぼす影響を調査しました。雌ラットをランダムに以下のグループに分けました: 対照、鉛、鉛プラスアスコルビン酸 (PA) 群。交尾の 1 週間前から、雌ラットに Pb (飲料水中の 0.3% Pb 酢酸) とアスコルビン酸 (100 mg / kg、経口挿管) を投与しました。化学物質の投与は、子孫の小脳の形態が成人の脳の形態に類似している生後 21 日目に停止されました。血中鉛レベルは、長期の鉛暴露後に著しく増加しました。アスコルビン酸は、母動物と子孫の鉛レベルを低下させました。ニッスル染色は、プルキンエ細胞の数が鉛暴露後に著しく減少したことを示した</p>

Google translation/AEIC trial

significantly increased following long-term Pb exposure. Ascorbic acid reduced Pb levels in the dams and offspring. Nissl staining demonstrated that the number of Purkinje cells was significantly reduced following Pb exposure, while ascorbic acid ameliorated this effect in the cerebellum of the offspring. Calcium-binding proteins, such as calbindin, calretinin, and parvalbumin were commonly expressed in Purkinje cells, and Pb exposure and ascorbic acid treatment resulted in similar patterns of change, namely Pb-induced impairment and ascorbic acid-mediated amelioration. The gamma-aminobutyric acid transporter 1 (GABAT1) is expressed in the pinceau structure where the somata of Purkinje cells are entwined in inhibitory synapses. The number of GABAT1-immunoreactive synapses was reduced following Pb exposure, and ascorbic acid co-treatment prevented this effect in the cerebellar cortex. Therefore, it can be concluded that ascorbic acid supplementation to mothers during gestation and lactation may have potential preventive effects against Pb-induced impairments in the developing cerebellum via protection of inhibitory neurons and synapses.

が、アスコルビン酸は子孫の小脳でこの効果を改善した。カルビンジン、カルレチニン、パルブアルブミンなどのカルシウム結合タンパク質は、プルキンエ細胞で一般的に発現され、Pb曝露とアスコルビン酸治療は、同様の変化パターン、すなわちPb誘発障害とアスコルビン酸媒介改善をもたらしました。ガンマアミノ酪酸輸送体1 (GABAT1) は、プルキンエ細胞の細胞体が抑制性シナプスに絡み合っているピンソー構造で発現しています。GABAT1免疫反応性シナプスの数は、Pb曝露後に減少し、アスコルビン酸の共治療により、小脳皮質におけるこの効果が防止されました。したがって、妊娠中および授乳中の母親へのアスコルビン酸の補給は、抑制性ニューロンおよびシナプスの保護を介して、発達中の小脳の鉛誘発障害に対して潜在的な予防効果がある可能性があるという結論付けることができます。

Original Article

[Mild depolarization is involved in troglitazone-induced liver mitochondrial membrane](#)

Google translation/AEIC trial

[permeability transition via mitochondrial iPLA₂ activation](#)

Tomoyuki Sato, Masahiro Segawa, Shuichi Sekine, Kousei Ito

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(11): 811-820

Original	Google translation
<p>Troglitazone, the first peroxisome proliferator-associated receptor γ agonist developed as an antidiabetic drug, was withdrawn from the market due to idiosyncratic severe liver toxicity. One proposed mechanism by which troglitazone causes liver injury is induction of mitochondrial membrane permeability transition (MPT), which occurs in a calcium-independent phospholipase A2 (iPLA₂)-dependent manner at a concentration of 10 μM. MPT, induced by opening of the MPT pore, leads to the release of cytochrome c and consequent apoptosis or necrosis. In the present study, we aimed to clarify the mechanism of troglitazone-induced MPT in more detail using isolated rat liver mitochondria. We focused on extra-mitochondrial Ca²⁺ and membrane potential as triggers of iPLA₂ activation or MPT induction. As a link between iPLA₂ and MPT, we focused on cardiolipin (CL), a unique, mitochondria-specific phospholipid with four acyl chains that affects respiration, the morphology, and other mitochondrial functions. We found that (1) Ca²⁺ release from the mitochondrial matrix was induced prior to troglitazone-induced</p>	<p>抗糖尿病薬として開発された最初のペルオキシソーム増殖因子関連受容体γアゴニストであるトログリタゾン、特異な重度の肝臓毒性のために市場から撤退しました。トログリタゾンが肝障害を引き起こす1つの提案されたメカニズムは、ミトコンドリア膜透過性移行 (MPT) の誘導であり、10 μM の濃度でカルシウム非依存性ホスホリパーゼ A2 (iPLA₂) 依存的に発生します。MPT ポアの開口によって誘発される MPT は、シトクロム c の放出と、その結果のアポトーシスまたは壊死をもたらします。本研究では、単離されたラット肝臓ミトコンドリアを使用して、トログリタゾン誘発 MPT のメカニズムをより詳細に明らかにすることを目的とした。iPLA₂ の活性化または MPT 誘導のトリガーとして、ミトコンドリア外 Ca²⁺ および膜電位に注目しました。iPLA₂ と MPT のリンクとして、カルジオリピン (CL)、呼吸、形態、および他のミトコンドリア機能に影響を与える4つのアシル鎖を持つミトコンドリア固有のリン脂質に注目しました。(1) トログリタゾンによる MPT の発症前にミトコンドリアマトリックスからの Ca²⁺ 放出が誘導された、(2) 放出された Ca²⁺ がトログリタゾンによる MPT に関与していた、(3) 軽度の脱分極 (約 10%) がトリガーである可能性があることがわかった (4) ミトコンドリア iPLA₂ の活性化に続く CL の分解の強化は、</p>

Google translation/AEIC trial

<p>onset of MPT, (2) released Ca^{2+} was involved in troglitazone-induced MPT, (3) mild depolarization (approximately 10%) may be a trigger of troglitazone-induced MPT and (4) enhanced decomposition of CL following mitochondrial iPLA_2 activation might mediate troglitazone-induced MPT.</p>	<p>トログリタゾン誘発 MPT を促進し、トログリタゾン誘発 MPT を媒介する可能性があります。</p>
---	--