

Editorial

[Moving Forward With ToxSci](#)

Jeffrey M Peters

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 227–228

Original	Google translation
The cover has been changed. The mission and scope of the journal was adjusted to be more inclusive of all toxicologists. The infrastructure in leadership is expanding. What could possibly be left to do to improve <i>ToxSci</i> ? The journal continues to evolve with measures that will influence authors, editorial board members/reviewers, the peer review process, and the “readability” of articles in the journal. In addition to other changes made in the past 6 months (Peters, 2019a, 2020), there are other areas that have now been updated to improve the impact of articles published in <i>ToxSci</i> . It is essential to continually.	カバーが変更されました。ジャーナルの使命と範囲は、すべての毒物学者を含むように調整されました。リーダーシップのインフラは拡大しています。ToxSciを改善するためにおそらく何をすべきか。ジャーナルは、著者、編集委員/レビューアー、査読プロセス、およびジャーナルの記事の「読みやすさ」に影響を与える手段で進化し続けます。過去6か月間に行われた他の変更（Peters、2019a、2020）に加えて、ToxSciで公開された記事の影響を改善するために現在更新されている他の領域があります。継続的にすることが不可欠です。

Biomarkers

[A Novel MicroRNA Signature for Cholestatic Drugs in Human Hepatocytes and Its Translation into Novel Circulating Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury Patients](#)

Mireia López-Riera, Isabel Conde, José V Castell, Ramiro Jover

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 229–243

Original	Google translation
Drug-induced liver injury (DILI)	薬物誘発性肝障害 (DILI) の診断と分類 (肝

Google translation/AEIC trial

<p>diagnosis and classification (hepatocellular, cholestatic, and mixed) relies on traditional clinical biomarkers (eg ALT and ALP), despite limitations such as extrahepatic interferences, narrow dynamic ranges, and low mechanistic value. microRNAs may be very useful for complementing traditional DILI biomarkers but most studies in this direction have considered only paracetamol poisoning. Thus the value of microRNAs (miRNAs) as biomarkers for idiosyncratic DILI has not yet been demonstrated. In this study, we first examined the effect of model cholestatic drugs on the human hepatocyte miRNome by RNAseq and RT-qPCR. Results demonstrated that chlorpromazine, cyclosporin A, and ANIT induced (miR-21-3p, -21-5p, -22-3p, -27a-5p, -1260b, -34a-5p, and -98-5p) and repressed (-122-5p, -192-5p, -30c-5p, -424-5p, and -16-5p) specific miRNAs in sandwich-cultured upcyte hepatocytes. However, no common signature was found for cholestatic drugs. Next we investigated the levels of these miRNA in human serum and found that most were also significantly altered in cholestatic/mixed DILI patients upon hospital/ambulatory admission. However, miR-122-5p, -192-5p, -34a-5p, and -22-3p demonstrated a much more significant induction in patients with hepatocellular DILI, thus revealing better specificity for hepatocellular damage. Time-course</p>	<p>細胞、胆汁うっ滞、および混合)は、肝外干渉、狭いダイナミックレンジ、低い機械的価値などの制限にもかかわらず、従来の臨床バイオマーカー(ALTおよびALPなど)に依存しています。microRNAは、従来のDILIバイオマーカーを補完するのに非常に役立ちますが、この方向のほとんどの研究では、パラセタモール中毒のみが考慮されています。したがって、特異的DILIのバイオマーカーとしてのmicroRNA(miRNA)の価値はまだ実証されていません。この研究では、最初にRNAseqおよびRT-qPCRにより、ヒト肝細胞miRNomeに対するモデル胆汁うっ滞薬の効果を調べました。結果は、クロルプロマジン、シクロスポリンA、およびANITが誘発(miR-21-3p、-21-5p、-22-3p、-27a-5p、-1260b、-34a-5p、および-98-5p)および抑制(-122-5p、-192-5p、-30c-5p、-424-5p、および-16-5p)サンドイッチ培養アップサイト肝細胞における特定のmiRNA。しかし、胆汁うっ滞薬の一般的なシグネチャは見つかりませんでした。次に、ヒト血清中のこれらのmiRNAのレベルを調査し、ほとんどが病院/外来入院時に胆汁うっ滞/混合DILI患者でも有意に変化することを発見しました。ただし、miR-122-5p、-192-5p、-34a-5p、および-22-3pは、肝細胞DILI患者ではるかに有意な誘導を示したため、肝細胞損傷に対するより優れた特異性が明らかになりました。時間経過分析により、-1260bと-146はALPと非常に似たプロファイルを持っているが、ダイナミックレンジが広いことが示され、-16-5pと-451aは負の相関を示しました。逆に、-122-5pおよび-192-5pはALTと相関していましたが、ダイナミックレン</p>
--	--

Google translation/AEIC trial

analyses demonstrated that -1260b and -146 had a very similar profile to ALP, but with wider dynamic ranges, while -16-5p and -451a showed a negative correlation. Conversely, -122-5p and -192-5p correlated with ALT but with wider dynamic ranges and faster recoveries. Finally, the 122/451a and 122/16 ratios showed excellent prediction performances in both the study [area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) >0.93] and the validation cohort (AUROC > 0.82), and can, therefore, be postulated for the first time as circulating miRNA biomarkers for idiosyncratic DILI.	ジが広く、回復が高速でした。最後に、122 / 451a と 122/16 の比率は、研究[受信者動作特性曲線 (AUROC) > 0.93 の下の領域]と検証コホート (AUROC> 0.82) の両方で優れた予測性能を示したため、仮定することができます。特異な DILI の循環 miRNA バイオマーカーとして初めて。
--	--

Identification of Serum Biomarkers to Distinguish Hazardous and Benign Aminotransferase Elevations

Joel H Vazquez, Melissa M Clemens, Felicia D Allard, Eric U Yee, Stefanie Kennon-McGill ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 244–254

Original	Google translation
The standard circulating biomarker of liver injury in both clinical settings and drug safety testing is alanine aminotransferase (ALT). However, ALT elevations sometimes lack specificity for tissue damage. To identify novel serum biomarkers with greater specificity for injury, we combined unique animal models with untargeted proteomics, followed by confirmation with	臨床環境および薬物安全性試験の両方における肝障害の標準循環バイオマーカーは、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) です。ただし、ALT の上昇には、組織の損傷に対する特異性がない場合があります。損傷に対してより特異性の高い新しい血清バイオマーカーを特定するために、ユニークな動物モデルと非標的プロテオミクスを組み合わせ、免疫ブロット法で確認しました。プロテオミクスを使用して、高用量

Google translation/ AETC trial

immunoblotting. Using proteomics, we identified 109 proteins in serum from mice with acetaminophen (APAP)-induced liver injury that were not detectable in serum from mice with benign ALT elevations due to high-dose dexamethasone (Dex). We selected 4 (alcohol dehydrogenase 1A1 [Aldh1a1], aldehyde dehydrogenase 1 [Adh1], argininosuccinate synthetase 1 [Ass1], and adenosylhomocysteinase [Ahcy]) with high levels for further evaluation. Importantly, all 4 were specific for injury when using immunoblots to compare serum from Dex-treated mice and mice with similar lower ALT elevations due to milder models of APAP or bromobenzene-induced liver injury. Immunoblotting for ALDH1A1, ADH1, and ASS1 in serum from APAP overdose patients without liver injury and APAP overdose patients with mild liver injury revealed that these candidate biomarkers can be detected in humans with moderate liver injury as well. Interestingly, further experiments with serum from rats with bile duct ligation-induced liver disease indicated that Aldh1a1 and Adh1 are not detectable in serum in cholestasis and may therefore be specific for hepatocellular injury and possibly even drug-induced liver injury, in particular. Overall, our results strongly indicate that ALDH1A1, ADH1, and ASS1 are promising specific biomarkers for liver injury. Adoption of these biomarkers

デキサメタゾン (Dex) による良性 ALT 上昇を伴うマウスの血清では検出できなかったアセトアミノフェン (APAP) 誘発肝損傷のマウスの血清中の 109 のタンパク質を同定しました。さらに評価するために、高レベルの 4 (アルコールデヒドロゲナーゼ 1A1 [Aldh1a1]、アルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 [Adh1]、アルギニノコハク酸シンテターゼ 1 [Ass1]、およびアデノシルホモシステイナーゼ [Ahcy]) を選択しました。重要なことに、イムノブロットを使用して Dex 処理マウスと APAP またはブロモベンゼン誘発肝損傷のより穏やかなモデルによる同様の ALT 上昇の低いマウスの血清を比較する場合、4 つすべてが損傷に特異的でした。肝障害のない APAP 過剰摂取患者と軽度の肝障害の APAP 過剰摂取患者の血清中の ALDH1A1、ADH1、および ASS1 のイムノブロットティングにより、これらの候補バイオマーカーは中程度の肝障害のあるヒトでも検出できることが明らかになりました。興味深いことに、胆管結紮誘発肝疾患のラットの血清を用いたさらなる実験により、胆汁うっ滞の血清では Aldh1a1 と Adh1 が検出されないため、特に肝細胞傷害、特に薬物誘発肝傷害に特異的である可能性が示されました。全体として、我々の結果は、ALDH1A1、ADH1、および ASS1 が肝障害の有望な特定のバイオマーカーであることを強く示しています。これらのバイオマーカーの採用により、事前承認薬の安全性評価が改善される可能性があります。

Google translation/AETC trial

could improve preapproval drug safety assessment	
--	--

Biotransformation, Toxicokinetics, and Pharmacokinetics

Maternal and Fetal Blood Pharmacokinetics and Organ Distribution of Atrazine, Propazine, Simazine, and Their Metabolites in Pregnant Rats After Chronic Oral Administration

Nolwenn Brandhonneur, Vincent Hutin, Cécile Chevrier, Sylvaine Cordier, Pascal Le Corre

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 255–266

Original	Google translation
Environmental contamination by chlorotriazines has been evidenced in mother-child cohort suggesting more detailed risk assessment of these compounds in drinking water. Exposure of rodents to atrazine (ATZ) has been associated with alterations of endocrine and reproductive functions by disrupting neuroendocrine control at hypothalamus level. Perinatal exposure to low doses of ATZ has been associated with reproductive dysfunction, and to behavioral abnormalities in adult exposed during embryogenesis. The objectives of the current investigation were to (1) evaluate the influence of physicochemical properties of chlorotriazines on tissue distribution in pregnant rats and in fetuses and (2) gain a better understanding of fetal distribution of chlorotriazines in specific tissues, particularly in brain. Serial blood samples were obtained from pregnant	クロロトリアジンによる環境汚染は、母子コホートで証明されており、飲料水中のこれらの化合物のより詳細なリスク評価を示唆しています。げっ歯類のアトラジン (ATZ) への曝露は、視床下部レベルでの神経内分泌制御を妨害することにより、内分泌および生殖機能の変化に関連しています。低用量の ATZ への周産期曝露は、生殖機能障害、および胚発生中に曝露された成人の行動異常に関連しています。現在の調査の目的は、(1) 妊娠ラットおよび胎児の組織分布に対するクロロトリアジンの物理化学的特性の影響を評価し、(2) 特定の組織、特に脳におけるクロロトリアジンの胎児分布のより良い理解を得ることでした。15日目から19日目まで10 mg / kgの用量で経口経路によりATZ、プロパジン (PRO)、およびシマジン (SIM) を投与した後、妊娠ラットから連続血液サンプルを得た。20日目に母体および胎児組織を採取した。、最後の投与後24時間。代謝抽出率は87%と推定され、低い経口バイオアベイラビリティを説明する重要な初回通過効果が示唆

Google translation/ AETC trial

rats after administration of ATZ, propazine (PRO), and simazine (SIM) via oral route at a dose of 10 mg/kg from day 15 to day 19. Maternal and fetal tissues were harvested at day 20, 24 h after the last dosing. The metabolic extraction ratio was estimated to 87% suggesting a significant first-pass effect explaining the low oral bioavailability. Blood exposure to parent compounds (ATZ, PRO, and SIM) was negligible (lower than 5%) compared with metabolite exposure. The main metabolite exposure involved diamino-s-chlorotriazine, ranging from 60% to 90% depending on the molecules administered. A correlation between tissue-to-blood ratio and physicochemical descriptors was observed for fat and mammary gland tissues but not for brain in adult rats. A more pronounced distribution in fetal brain was observed for ATZ and PRO, the 2 most lipophilic compounds	されました。親化合物（ATZ、PRO、および SIM）への血液暴露は、代謝物暴露と比較して無視できました（5%未満）。主な代謝物への暴露には、投与される分子に応じて 60%～90%の範囲のジアミノ-s-クロロトリアジンが関与しました。組織対血液比と物理化学的記述子の間の相関は、脂肪および乳腺組織で観察されたが、成体ラットの脳では観察されなかった。2つの最も親油性の化合物である ATZ および PRO について、胎児の脳でより顕著な分布が観察されました。
--	--

[Mechanisms of Metabolism Interaction Between *p*-Cresol and Mycophenolic Acid](#)

Yan Rong, Tony K L Kiang

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 267–279

Original	Google translation
Mycophenolic acid (MPA) is commonly prescribed for preventing graft rejection after kidney transplantation. The primary metabolic pathways of MPA are hepatic	ミコフェノール酸（MPA）は、腎移植後の移植片拒絶を防ぐために一般的に処方されています。MPA の主要な代謝経路は、MPA グルクロニド（MPAG、主要経

<p>glucuronidation through UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes in the formation of MPA-glucuronide (MPAG, major pathway) and MPA-acyl glucuronide (AcMPAG). <i>p</i>-Cresol, a potent uremic toxin known to accumulate in patients with renal dysfunction, can potentially interact with MPA via the inhibition of glucuronidation. We hypothesized that the interaction between MPA and <i>p</i>-cresol is clinically relevant and that the estimated exposure changes in the clinic are of toxicological significance. Using <i>in vitro</i> approaches (ie, human liver microsomes and recombinant enzymes), the potency and mechanisms of inhibition by <i>p</i>-cresol towards MPA glucuronidation were characterized. Inter-individual variabilities, effects of clinical co-variables, <i>in vitro-in vivo</i> prediction of likely changes in MPA exposure, and comparison to other toxins were determined for clinical relevance. <i>p</i>-Cresol inhibited MPAG formation in a potent and competitive manner ($K_i=5.2 \mu\text{M}$ in pooled human liver microsomes) and the interaction was primarily mediated by UGT1A9. This interaction was estimated to increase plasma MPA exposure in patients by approximately 1.8-fold, which may result in MPA toxicity. The mechanism of inhibition for AcMPAG formation was noncompetitive ($K_i=127.5 \mu\text{M}$) and less likely to be clinically significant. <i>p</i>-Cresol was the most potent inhibitor of MPA-glucuronidation compared with other commonly studied uremic toxins (eg, indole-3-acetic acid, indoxyl sulfate, hippuric acid, kynurenic acid, and</p>	<p>路) および MPA アシルグルクロニド (AcMPAG) の形成における UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 酵素を介した肝臓のグルクロン酸抱合です。腎機能障害の患者に蓄積することが知られている強力な尿毒症毒素である <i>p</i>-クレゾールは、グルクロン酸抱合の阻害を介して MPA と相互作用する可能性があります。MPA と <i>p</i>-クレゾールとの相互作用は臨床的に重要であり、診療所での推定暴露変化は毒性学的に重要であると仮定しました。 <i>in vitro</i> アプローチ (すなわち、ヒト肝ミクロソームと組換え酵素) を使用して、MPA グルクロン酸抱合に対する <i>p</i>-クレゾールによる阻害の効力とメカニズムを特徴づけました。個体間変動、臨床的共変量の影響、MPA 暴露の可能性のある変化の <i>in vitro-in vivo</i> 予測、および他の毒素との比較を臨床的関連性について決定しました。 <i>p</i>-クレゾールは、強力かつ競合的な方法で MPAG 形成を阻害し (プールされたヒト肝ミクロソームでは $K_i = 5.2\mu\text{M}$)、相互作用は主に UGT1A9 によって媒介されました。この相互作用は、患者の血漿 MPA 曝露を約 1.8 倍増加させると推定され、MPA 毒性を引き起こす可能性があります。AcMPAG 形成の阻害メカニズムは非競合的 ($K_i = 127.5\mu\text{M}$) であり、臨床的に重要である可能性は低い。 <i>p</i>-クレゾールは、一般的に研究されている他の尿毒症毒素 (例、インドール-3-酢酸、インドキシル硫酸、馬尿酸、キヌレン酸、3-カルボキシ-4-メチル-5-プロピル) と比較して、MPA-グルクロン酸抱合の最も強力な阻害剤でした-2-フランプロピオン酸) お</p>
--	---

Google translation/AETC trial

3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid) and its metabolites (ie, <i>p</i> -cresol sulfate and <i>p</i> -cresol glucuronide). Our findings indicate that the interaction between <i>p</i> -cresol and MPA is of toxicological significance and warrants clinical investigation	よびその代謝物（すなわち、 p -クレゾール硫酸塩および p -クレゾールグルクロニド）。私たちの調査結果は、 p -クレゾールと MPA の相互作用が毒物学的に重要であり、臨床調査を正当化することを示しています。
--	--

Computational Toxicology and Databases

[Extrapolating *In Vitro* Screening Assay Data for Thyroperoxidase Inhibition to Predict Serum Thyroid Hormones in the Rat](#)

Iman Hassan, Hisham El-Masri, Jermaine Ford, Amanda Brennan, Sakshi Handa ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 280–292

Original	Google translation
Thyroperoxidase (TPO) is an enzyme essential for thyroid hormone (TH) synthesis and a target site for a number of xenobiotics that disrupt TH homeostasis. An <i>in vitro</i> high-throughput screening assay for TPO inhibition, the Amplex UltraRed-TPO (AUR-TPO), has been used to screen the ToxCast chemical libraries for this action. Output from this assay would be most useful if it could be readily translated into an <i>in vivo</i> response, namely a reduction of TH in serum. To this end, the relationship between TPO inhibition <i>in vitro</i> and serum TH decreases was examined in rats exposed to 2 classic TPO inhibitors, propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI). Serum and gland PTU, MMI, and TH levels were quantified using tandem liquid chromatography mass spectrometry. Thyroperoxidase activity	チロペルオキシダーゼ（TPO）は、甲状腺ホルモン（TH）合成に不可欠な酵素であり、TH 恒常性を乱す多くの生体異物の標的部位です。TPO 阻害の <i>in vitro</i> ハイスループットスクリーニングアッセイである Amplex UltraRed-TPO（AUR-TPO）は、この作用について ToxCast 化学ライブラリーをスクリーニングするために使用されています。このアッセイからの出力は、 <i>in vivo</i> 応答、すなわち血清中の TH の減少に容易に変換できる場合に最も有用です。この目的のために、2 つの古典的な TPO 阻害剤、プロピルチオウラシル（PTU）およびメチマゾール（MMI）に暴露したラットで、 <i>in vitro</i> での TPO 阻害と血清 TH 低下の関係を調べました。タンデム液体クロマトグラフィー質量分析を使用して、血清および腺の PTU、MMI、および TH レベルを定量化しました。チロペルオキシダーゼ活性は、暴露動物から調製した甲状腺ミクロソームから、 <i>in vitro</i> および <i>ex vivo</i> で PTU または

Google translation/AETC trial

was determined in thyroid gland microsomes treated with PTU or MMI <i>in vitro</i> and <i>ex vivo</i> from thyroid gland microsomes prepared from exposed animals. A quantitative model was constructed by contrasting <i>in vitro</i> and <i>ex vivo</i> AUR-TPO results and the <i>in vivo</i> time-course and dose-response analysis. <i>In vitro:ex vivo</i> correlations of AUR-TPO outputs indicated that less than 30% inhibition of TPO <i>in vitro</i> was sufficient to reduce serum T4 by 20%, a degree of regulatory significance. Although further testing of model estimates using other TPO inhibitors is essential for verification of these initial findings, the results of this study provide a means to translate <i>in vitro</i> screening assay results into predictions of <i>in vivo</i> serum T4 changes to inform risk assessment.	MMI で処理した甲状腺ミクロソームで測定されました。定量的モデルは、 <i>in vitro</i> および <i>ex vivo</i> の AUR-TPO の結果と、 <i>in vivo</i> での時間経過および用量反応分析を比較することにより構築されました。 <i>In vitro</i> : AUR-TPO アウトプットの <i>ex vivo</i> 相関は、 <i>in vitro</i> での TPO の 30%未満の抑制で、血清 T4 を 20%減少させるのに十分であり、規制上の重要性があることを示しました。これらの最初の発見の検証には、他の TPO 阻害剤を使用したモデル推定値のさらなるテストが不可欠ですが、この研究の結果は、 <i>in vitro</i> スクリーニングアッセイの結果を <i>in vivo</i> 血清 T4 変化の予測に変換してリスク評価を通知する手段を提供します。
--	--

[Genome-Scale Model-Based Identification of Metabolite Indicators for Early Detection of Kidney Toxicity](#)

Venkat R Pannala, Kalyan C Vinnakota, Shanea K Estes, Irina Trenary, Tracy P O'Brien ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 293–312

Original	Google translation
Identifying early indicators of toxicant-induced organ damage is critical to provide effective treatment. To discover such indicators and the underlying mechanisms of toxicity, we used gentamicin as an exemplar kidney	有毒物質による臓器損傷の初期指標を特定することは、効果的な治療を提供するために重要です。そのような指標と毒性の根底にあるメカニズムを発見するために、我々はゲンタマイシンを典型的な腎臓毒性物質として使用し、Sprague Dawley ラットで系

Google translation/AETC trial

<p>toxicant and performed systematic perturbation studies in Sprague Dawley rats. We obtained high-throughput data 7 and 13 h after administration of a single dose of gentamicin (0.5 g/kg) and identified global changes in genes in the liver and kidneys, metabolites in the plasma and urine, and absolute fluxes in central carbon metabolism. We used these measured changes in genes in the liver and kidney as constraints to a rat multitissue genome-scale metabolic network model to investigate the mechanism of gentamicin-induced kidney toxicity and identify metabolites associated with changes in tissue gene expression. Our experimental analysis revealed that gentamicin-induced metabolic perturbations could be detected as early as 7 h postexposure. Our integrated systems-level analyses suggest that changes in kidney gene expression drive most of the significant metabolite alterations in the urine. The analyses thus allowed us to identify several significantly enriched injury-specific pathways in the kidney underlying gentamicin-induced toxicity, as well as metabolites in these pathways that could serve as potential early indicators of kidney damage.</p>	<p>統的摂動研究を実施しました。ゲンタマイシンの単回投与 (0.5 g / kg) の投与後 7 時間と 13 時間のハイスループットデータを取得し、肝臓と腎臓の遺伝子、血漿と尿の代謝産物、中心炭素代謝の絶対フラックスのグローバルな変化を特定しました。 。ラットの多組織ゲノムスケールの代謝ネットワークモデルの制約として、肝臓と腎臓の遺伝子のこれらの測定された変化を使用して、ゲンタマイシン誘発腎毒性のメカニズムを調査し、組織遺伝子発現の変化に関連する代謝産物を特定しました。私たちの実験分析は、ゲンタマイシン誘発の代謝摂動が暴露後 7 時間という早い段階で検出できることを明らかにしました。統合されたシステムレベルの分析は、腎臓の遺伝子発現の変化が尿中の重要な代謝産物の変化のほとんどを駆動することを示唆しています。したがって、分析により、ゲンタマイシン誘発毒性の根底にある腎臓の損傷に特異的なくつかの著しく濃縮された経路と、腎臓損傷の潜在的な初期指標として役立つ可能性があるこれらの経路の代謝産物を特定することができました。</p>
--	---

Developmental and Reproductive Toxicology

[High-Content Image-Based Single-Cell Phenotypic Analysis for the Testicular Toxicity Prediction Induced by Bisphenol A and Its Analogs Bisphenol S, Bisphenol AF, and Tetrabromobisphenol A in a Three-Dimensional Testicular Cell](#)

Google translation/AETC trial

[Co-culture Model](#)

Lei Yin, Jacob Steven Siracusa, Emily Measel, Xueling Guan, Clayton Edenfield ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 313–335

Original	Google translation
Emerging data indicate that structural analogs of bisphenol A (BPA) such as bisphenol S (BPS), tetrabromobisphenol A (TBBPA), and bisphenol AF (BPAF) have been introduced into the market as substitutes for BPA. Our previous study compared <i>in vitro</i> testicular toxicity using murine C18-4 spermatogonial cells and found that BPAF and TBBPA exhibited higher spermatogonial toxicities as compared with BPA and BPS. Recently, we developed a novel <i>in vitro</i> three-dimensional (3D) testicular cell co-culture model, enabling the classification of reproductive toxic substances. In this study, we applied the testicular cell co-culture model and employed a high-content image (HCA)-based single-cell analysis to further compare the testicular toxicities of BPA and its analogs. We also developed a machine learning (ML)-based HCA pipeline to examine the complex phenotypic changes associated with testicular toxicities. We found dose- and time-dependent changes in a wide spectrum of adverse endpoints, including nuclear morphology, DNA synthesis, DNA damage, and cytoskeletal structure in a single-cell-based analysis. The	新たなデータは、ビスフェノール S (BPS)、テトラブロモビスフェノール A (TBBPA)、ビスフェノール AF (BPAF) などのビスフェノール A (BPA) の構造類似体が BPA の代替として市場に導入されたことを示しています。以前の研究では、マウス C18-4 精原細胞を使用した <i>in vitro</i> 精巣毒性を比較し、BPAF および TBBPA が BPA および BPS と比較して高い精原毒性を示すことを発見しました。最近、我々は生殖毒性物質の分類を可能にする、新しい <i>in vitro</i> 三次元 (3D) 精巣細胞共培養モデルを開発しました。この研究では、精巣細胞共培養モデルを適用し、BPA とその類似体の精巣毒性をさらに比較するために、ハイコンテンツイメージ (HCA) ベースの単一細胞分析を採用しました。また、精巣毒性に関連する複雑な表現型の変化を調べるために、機械学習 (ML) ベースの HCA パイプラインを開発しました。単一細胞ベースの分析で、核の形態、DNA 合成、DNA 損傷、細胞骨格構造など、広範囲の有害エンドポイントで用量および時間依存性の変化を発見しました。共培養された精巣細胞は、BPA およびその類似体に応答して、C18 精原細胞よりも感受性が高かった。従来の集団平均アッセイとは異なり、単一細胞ベースのアッセイは、平均集団のレベルを示すだけでなく、亜集団の変化も明らかにしました。機械学習ベースの表現型分析により、BPA とその類似体の

Google translation/ AETC trial

<p>co-cultured testicular cells were more sensitive than the C18 spermatogonial cells in response to BPA and its analogs. Unlike conventional population-averaged assays, single-cell-based assays not only showed the levels of the averaged population, but also revealed changes in the sub-population. Machine learning-based phenotypic analysis revealed that treatment of BPA and its analogs resulted in the loss of spatial cytoskeletal structure, and an accumulation of M phase cells in a dose- and time-dependent manner. Furthermore, treatment of BPAF-induced multinucleated cells, which were associated with altered DNA damage response and impaired cellular F-actin filaments. Overall, we demonstrated a new and effective means to evaluate multiple toxic endpoints in the testicular co-culture model through the combination of ML and high-content image-based single-cell analysis. This approach provided an in-depth analysis of the multi-dimensional HCA data and provided an unbiased quantitative analysis of the phenotypes of interest</p>	<p>処理により、空間細胞骨格構造が失われ、M 相細胞が用量および時間依存的に蓄積することが明らかになりました。さらに、変更された DNA 損傷応答と障害のある細胞 F アクチンフィラメントに関連付けられていた BPAF 誘発多核細胞の治療。全体として、ML とハイコンテンツ画像ベースの単一細胞分析の組み合わせにより、精巣共培養モデルの複数の毒性エンドポイントを評価するための新しい効果的な手段を示しました。このアプローチは、多次元 HCA データの詳細な分析を提供し、対象の表現型の公平な定量分析を提供しました。</p>
---	--

Emerging Technologies, Methods and Models

[Fluorescent Reporter Zebrafish Line for Estrogenic Compound Screening Generated Using a CRISPR/Cas9-Mediated Knock-in System](#)

Ahmed Abdelmoneim, Cedric L Clark, Motoko Mukai

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 336–346

Google translation/AEC trial

Original	Google translation
<p>An increasing number of compounds in our diet and environment are being identified as estrogenic, causing serious and detrimental effects on human, animal, and ecosystem health. Time- and cost-effective biological tools to detect and screen these compounds with potential high-throughput capabilities are in ever-growing demand. We generated a knock-in zebrafish transgenic line with enhanced green fluorescent protein (EGFP) driven by the regulatory region upstream of vitellogenin 1 (<i>vtg1</i>), a well-studied biomarker for estrogenic exposure, using CRISPR/Cas9 technology. Exposure to 17β-estradiol (E2: 0–625 nM) starting at 4-h post-fertilization in dechorionated embryos resulted in the significant induction of hepatic EGFP with ≥ 5 nM E2 as early as 3-days post-fertilization. Concentration- and time-dependent increase in the percentage of hepatic EGFP-positive larvae and extent of fluorescence expression, categorized into 3 expression levels, were observed with E2 exposure. A strong correlation between the levels of <i>EGFP</i> mRNA, <i>vtg1</i> mRNA, and EGFP fluorescence levels were detected. Image analysis of the area and intensity of hepatic EGFP fluorescence resulted in high-fidelity quantitative measures that could be used in automated screening applications. In</p>	<p>私たちの食事と環境中の化合物の数が増えて、エストロゲン様物質であると特定され、人間、動物、生態系の健康に深刻で有害な影響を与えています。潜在的なハイスループット機能を備えたこれらの化合物を検出およびスクリーニングするための時間および費用対効果の高い生物学的ツールがますます求められています。CRISPR / Cas9 テクノロジーを使用して、エストロゲン曝露のよく研究されたバイオマーカーであるビテロゲニン 1 (<i>vtg1</i>) の上流の調節領域によって駆動される強化緑色蛍光タンパク質 (EGFP) を含むノックインゼブラフィッシュトランスジェニックラインを生成しました。脱絨毛胚における受精後 4 時間から 17β-エストラジオール (E2: 0~625μM) への曝露により、受精後 3 日という早い時期に 5μM 以上の E2 による肝 EGFP の有意な誘導が生じた。E2 暴露では、肝臓の EGFP 陽性幼虫の割合および蛍光発現の程度の濃度および時間依存的な増加が 3 つの発現レベルに分類されて観察されました。EGFP mRNA、<i>vtg1</i> mRNA、および EGFP 蛍光レベルの間に強い相関関係が検出されました。肝 EGFP 蛍光の面積と強度の画像解析により、自動スクリーニングアプリケーションで使用できる高忠実度の定量的測定値が得られました。さらに、ビスフェノール A (0~30 μM) への暴露により、このトランスジェニックシステムを使用して内分泌かく乱化学物質のエストロゲン様活性を評価することを約束する定量的応答が得られました。これらの結果は、この新しいノックインゼブラフィッシュレポーターにより、in vivo エストロゲン効果の明確なスク</p>

Google translation/AETC trial

addition, exposure to bisphenol A (0–30 μ M) resulted in quantitative responses showing promise for the use of this transgenic line to assess estrogenic activity of endocrine-disrupting chemicals. These results demonstrate that this novel knock-in zebrafish reporter allows for distinct screening of <i>in vivo</i> estrogenic effects, endpoints of which can be used for laboratory testing of samples for estimation of possible human and environmental risks.	リーニングが可能になり、そのエンドポイントは、ヒトおよび環境リスクの推定のためのサンプルの実験室試験に使用できることを示しています。
---	--

[High-Throughput Screening to Evaluate Inhibition of Bile Acid Transporters Using Human Hepatocytes Isolated From Chimeric Mice](#)

Hiroshi Kohara, Piyush Bajaj, Kazunori Yamanaka, Akimitsu Miyawaki, Kosuke Harada ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 347–361

Original	Google translation
Cholestasis resulting from hepatic bile acid efflux transporter inhibition may contribute to drug-induced liver injury (DILI). This condition is a common safety-related reason for drug attrition and withdrawal. To screen for safety risks associated with efflux transport inhibition, we developed a high-throughput cellular assay for different drug discovery phases. Hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized livers presented gene expression resembling that of the human liver and demonstrated apical membrane	肝胆汁酸排出トランスポーターの阻害に起因する胆汁うっ滞は、薬物誘発性肝障害（DILI）の一因となる可能性があります。この状態は、薬剤の消耗と離脱の一般的な安全性関連の理由です。流出輸送阻害に関連する安全性リスクをスクリーニングするために、さまざまな創薬フェーズのハイスループット細胞アッセイを開発しました。ヒト化肝臓を持つキメラマウスから分離された肝細胞は、ヒト肝臓のそれに類似した遺伝子発現を示し、マトリゲルとコラーゲンの間に挟まれたときに頂端膜極性を示した。蛍光胆汁酸誘導体コリル-1-リジル-フルオレセイン（CLF）を使用して、肝細胞に

Google translation/AEIC trial

<p>polarity when sandwiched between Matrigel and collagen. The fluorescent bile acid-derivative cholesteryl-1-lysyl-fluorescein (CLF) was used to quantify drug-induced efflux transport inhibition in hepatocytes. Cyclosporine inhibited CLF accumulation in the apical bile canalicular lumen in a concentration-dependent manner. The assay had equivalent predictive power to a primary human hepatocyte-based assay and greater predictive power than an assay performed with rat hepatocytes. Predictive power was tested using 45 pharmaceutical compounds, and 91.3% of the compounds with cholestatic potential (21/23) had margins (IC_{50}/C_{max}) < 20. In contrast, 90.9% (20/22) of compounds without cholestatic potential had $IC_{50}/C_{max} > 20$. Assay sensitivity and specificity were 91.3% and 90.9%, respectively. We suggest that this improved assay performance could result from higher expression of efflux transporters, metabolic pathways, and/or species differences. Given the long-term supply of cells from the same donor, the humanized mouse-derived hepatocyte-based CLF efflux assay could be a valuable tool for predicting cholestatic DILI</p>	<p>における薬物誘導排出輸送阻害を定量化しました。シクロスポリンは、濃度依存的に頂端胆管内腔の CLF 蓄積を抑制した。このアッセイは、初代ヒト肝細胞ベースのアッセイと同等の予測力を有し、ラット肝細胞で実施したアッセイよりも大きな予測力を有していました。 45 種類の医薬化合物を使用して予測力をテストし、胆汁うっ滞電位 (21/23) の化合物の 91.3% にマージン (IC_{50}/C_{max}) < 20 がありました。対照的に、胆汁うっ滞電位のない化合物の 90.9% (20/22) / $C_{max} > 20$。アッセイの感度と特異性は、それぞれ 91.3% と 90.9% でした。この改善されたアッセイ性能は、排出トランスポーター、代謝経路、および/または種の違いのより高い発現に起因する可能性があることを示唆しています。同じドナーからの細胞の長期供給を考えると、ヒト化マウス由来肝細胞ベースの CLF 流出アッセイは、胆汁うっ滞性 DILI を予測するための貴重なツールになる可能性があります。</p>
---	---

Google translation/AETC trial

Molecular, Biochemical and Systems Toxicology

Proximal Tubular Vacuolization and Hypersensitivity to Drug-Induced Nephrotoxicity in Male Mice With Decreased Expression of the NADPH-Cytochrome P450 Reductase

Liang Ding, Lei Li, Senyan Liu, Xiaochen Bao, Kathleen G Dickman ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 362–372

Original	Google translation
<p>The effect of variations in the expression of cytochrome P450 reductase (CPR or POR) is determined in mice with decreased POR expression to identify potential vulnerabilities in people with low POR expression. There is an age-dependent appearance of increasing vacuolization in the proximal tubules of the renal cortex in 4- to 9-month-old male (but not female) Cpr-low (CL) mice. These mice have low POR expression in all cells of the body and upregulation of lysosome-associated membrane protein 1 expression in the renal cortex. Vacuolization is also seen in extrahepatic CL and extrarenal CL male mice, but not in mice with tissue-specific <i>Por</i> deletion in liver, intestinal epithelium, or kidney. The occurrence of vacuolization is accompanied by increases in serum blood-urea-nitrogen levels. Male CL mice are hypersensitive to cisplatin- and gentamicin-induced renal toxicity at 3 months of age, before proximal tubular (PT) vacuoles are detectable. At doses that do not cause renal toxicity in wild-type mice, both drugs cause</p>	<p>シトクロム P450 レダクターゼ (CPR または POR) の発現の変動の影響は、POR 発現が低いマウスで決定され、POR 発現が低い人の潜在的な脆弱性を特定します。4~9 か月齢のオス (メスではない) Cpr-low (CL) マウスでは、腎皮質の近位尿細管に空胞化が増加する年齢依存性の外観があります。これらのマウスは、体のすべての細胞で POR 発現が低く、腎皮質でリソソーム関連膜タンパク質 1 の発現が上方制御されています。空胞化は、肝外 CL および腎外 CL 雄マウスでも見られますが、肝臓、腸上皮、または腎臓に組織特異的な <i>Por</i> 欠失があるマウスでは見られません。空胞化の発生は、血清血中尿素窒素レベルの増加を伴います。男性 CL マウスは、近位尿細管 (PT) 液胞が検出される前に、3 ヶ月齢でシスプラチンおよびゲンタマイシン誘発腎毒性に過敏です。野生型マウスで腎毒性を引き起こさない用量では、両方の薬剤が雌 CL マウスではなく雄の血清血中尿素窒素レベルと PT 空胞化の実質的な増加を引き起こします。薬物誘発腎毒性に対する過敏症には、循環薬物レベルの増加が伴います。これらの新しい知見は、POR 発現が全体的に低下したマウスの腎機能の欠陥を示しており、POR 発現の低下がヒトの薬物誘発腎毒性</p>

Google translation/AETC trial

substantial increases in serum blood-urea-nitrogen levels and PT vacuolization in male but not female CL mice. The hypersensitivity to drug-induced renal toxicity is accompanied by increases in circulating drug levels. These novel findings demonstrate deficiency of renal function in mice with globally reduced POR expression and suggest that low POR expression may be a risk factor for drug-induced nephrotoxicity in humans	の危険因子である可能性を示唆しています。
--	----------------------

Nanotoxicology

[Effect of Intratracheal Instillation of ZnO Nanoparticles on Acute Lung Inflammation Induced by Lipopolysaccharides in Mice](#)

Ping Wang, Lin Zhang, Yanxia Liao, Juan Du, Mengying Xu ...

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 373–386

Original	Google translation
Although studies have shown toxic effects of zinc oxide (ZnO) particles following inhalation, additional effects on injured lungs, which are characterized by dysfunction of the alveolar-capillary barriers, remain uncharacterized. To explore these additional effects, nano-sized ZnO (nZnO) and bulk-sized ZnO were applied to lipopolysaccharide (LPS)-challenged mouse lungs, which were used as a disease model of acute lung inflammation. An elevated Zn^{2+} concentration was detected in lung tissue after LPS plus nZnO exposure. Exposure to nZnO in LPS-challenged mice resulted	研究では吸入後の酸化亜鉛 (ZnO) 粒子の毒性効果が示されていますが、肺泡毛細血管関門の機能障害を特徴とする負傷した肺への追加の影響は特徴づけられていません。これらの追加の効果を調べるために、ナノサイズの ZnO (nZnO) とバルクサイズの ZnO をリポ多糖 (LPS) チャレンジマウス肺に適用し、急性肺炎の疾患モデルとして使用しました。LPS に nZnO を加えた後、肺組織で Zn^{2+} 濃度の上昇が検出されました。LPS チャレンジマウスでの nZnO への曝露は、気管支肺泡洗浄液中の総細胞数、好中球の割合、総タンパク質レベルの増加をもたらしました。nZnO の気管内注入は、インターロイキン-1 β 、イン

Google translation/AETC trial

<p>in higher total cell number, proportion of neutrophils, and total protein level in bronchoalveolar lavage fluid.</p> <p>Intratracheal instillation of nZnO intensively aggravated LPS-induced lung inflammation that was accompanied by enhanced expression of interleukin-1β, interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1α, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Catalase, glutathione, and total superoxide dismutase levels were significantly decreased, and the malondialdehyde level was obviously increased in the LPS plus nZnO group. 8-Hydroxyguanosine, a marker for DNA damage, was highly concentrated in the lungs from the LPS plus nZnO group. Furthermore, nZnO increased lung apoptosis in an acute lung inflammation model. Taken together, this evidence indicates that nZnO aggravates lung inflammation related to LPS. This enhancement effect may be mediated via oxidative stress, which can lead to DNA damage and apoptosis. This work is important because of the ever-increasing exposure of people to ZnO nanoparticles in industry. The identification of the toxic effects of nZnO and possible mechanisms revealed in this study provide valuable information for future studies</p>	<p>ターロイキン-6、単球走化性タンパク質-1α、および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の発現増強を伴う LPS 誘発肺炎症を集中的に悪化させた。カタラーゼ、グルタチオン、および総スーパーオキシドジスムターゼのレベルは有意に低下し、マロンジアルデヒドのレベルは LPS プラス nZnO グループで明らかに増加しました。DNA 損傷のマーカーである 8-ヒドロキシグアノシンは、LPS プラス nZnO グループの肺に高度に濃縮されていました。さらに、nZnO は急性肺炎症モデルで肺アポトーシスを増加させました。総合すると、この証拠は、nZnO が LPS に関連する肺の炎症を悪化させることを示しています。この増強効果は、DNA 損傷とアポトーシスにつながる酸化ストレスを介して媒介される可能性があります。この作業は、産業界で ZnO ナノ粒子への人々の曝露が増え続けるため重要です。この研究で明らかにされた nZnO の毒性効果と可能なメカニズムの特定は、将来の研究に貴重な情報を提供します。</p>
--	--

Regulatory Science, Risk Assessment and Decision Making

[Juvenile Toxicity Rodent Model to Study Toxicological Effects of Bisphenol A \(BPA\) at Dose Levels Derived From Italian Children Biomonitoring Study](#)

Roberta Tassinari, Laura Narciso, Sabrina Tait, Luca Busani, Andrea Martinelli ...

Google translation/AETC trial

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 387–401

Original	Google translation
<p>Bisphenol A (BPA) is a plasticizer with endocrine disrupting properties particularly relevant for children health. Recently BPA has been associated with metabolic dysfunctions but no data are yet available in specific, long-term studies. This study aimed to evaluate BPA modes of action and hazards during animal juvenile life-stage, corresponding to childhood. Immature Sprague-Dawley rats of both sexes were orally treated with 0 (vehicle only—olive oil), 2, 6, and 18 mg/kg bw per day of BPA for 28 days, from weaning to sexual maturity. Dose levels were obtained from the PERSUADED biomonitoring study in Italian children. Both no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)/low-observed-adverse-effect-level (LOAEL) and estimated benchmark dose (BMD) approaches were applied. General toxicity, parameters of sexual development, endocrine/reproductive/functional liver and kidney biomarkers, histopathology of target tissues, and gene expression in hypothalamic-pituitary area and liver were studied. No mortality or general toxicity occurred. Sex-specific alterations were observed in liver, thyroid, spleen, leptin/adiponectin serum levels, and hypothalamic-pituitary gene expression. Thyroid homeostasis and liver were the</p>	<p>ビスフェノール A (BPA) は、特に子供の健康に関連する内分泌かく乱特性を持つ可塑剤です。最近、BPA は代謝機能障害と関連していますが、特定の長期研究ではまだデータが利用できません。この研究の目的は、幼年期に対応する、動物の幼年期における BPA の作用モードと危険性を評価することです。雌雄両方の未熟な Sprague-Dawley ラットを、離乳から性的成熟までの 28 日間、BPA を 1 日あたり 0 (ビヒクルのみ-オリーブオイル)、2、6、および 18 mg / kg 体重で経口処理しました。線量レベルは、イタリアの子供を対象とした PERSUADED バイオモニタリング研究から得られました。観察されない副作用レベル (NOAEL) /低観察される副作用レベル (LOAEL) と推定ベンチマーク線量 (BMD) の両方のアプローチが適用されました。一般的な毒性、性的発達のパラメーター、内分泌/生殖/機能性の肝臓および腎臓のバイオマーカー、標的組織の組織病理学、および視床下部-下垂体領域および肝臓における遺伝子発現が研究されました。死亡や一般毒性は発生していません。肝臓、甲状腺、脾臓、レプチン/アディポネクチンの血清レベル、および視床下部-下垂体の遺伝子発現に性特異的な変化が観察されました。甲状腺ホメオスタシスと肝臓は、思春期前後の BPA 暴露の最も敏感な標的でした。提案された LOAEL は 2 mg / kg 体重であり、肝エンドポイント、雄および副腎の組織形態学的変化における腎重量、および雌ラットに</p>

Google translation/AETC trial

most sensitive targets of BPA exposure in the peripubertal phase. The proposed LOAEL was 2 mg/kg bw, considering as critical effect the liver endpoints, kidney weight in male and adrenal histomorphometrical alterations and osteopontin upregulation in female rats. The BMD lower bounds were 0.05 and 1.33 mg/kg bw in males and females, considering liver and thyroid biomarkers, respectively. Overall, BPA evaluation at dose levels derived from children biomonitoring study allowed to identify sex-specific, targeted toxicological effects that may have significant impact on risk assessment for children.	おけるオステオポンチンの上方調節を重大な影響として考慮した。BMD の下限は、肝臓および甲状腺のバイオマーカーをそれぞれ考慮して、男性および女性で 0.05 および 1.33 mg / kg 体重でした。全体として、子供のバイオモニタリング研究から得られた用量レベルでの BPA 評価により、子供のリスク評価に重大な影響を与える可能性のある、性特異的な標的毒性効果を特定することができました。
--	--

[Detection of Drug-Induced Torsades de Pointes Arrhythmia Mechanisms Using hiPSC-CM Syncytial Monolayers in a High-Throughput Screening Voltage Sensitive Dye Assay](#)

Andre Monteiro da Rocha, Jeffery Creech, Ethan Thonn, Sergey Mironov, Todd J Herron

Toxicol. Sci. (Feb. 2020) 173 (2) : 402–415

Original	Google translation
We validated 3 distinct hiPSC-CM cell lines—each of different purity and a voltage sensitive dye (VSD)-based high-throughput proarrhythmia screening assay as a noncore site in the recently completed CiPA Myocyte Phase II Validation Study. Blinded validation was performed using 12 drugs linked to low, intermediate, or high risk for causing Torsades de Pointes (TdP). Commercially	3つの異なる hiPSC-CM 細胞株を検証しました。それぞれ異なる純度と電圧感受性色素 (VSD) ベースのハイスループット前不整脈スクリーニングアッセイで、最近完了した CiPA Myocyte Phase II Validation Study の非コアサイトとして検証されました。Torsades de Pointes (TdP) の原因となる低、中、または高リスクに関連する 12 の薬剤を使用して、ブラインド検証を実施しました。市販の hiPSC-CM は、Cellular

Google translation/AEC trial

<p>sourced hiPSC-CMs were obtained either from Cellular Dynamics International (CDI, Madison, Wisconsin, iCell Cardiomyocytes²) or Takara Bio (CLS, Cellartis Cardiomyocytes). A third hiPSC-CM cell line (MCH, Michigan) was generated in house. Each cell type had distinct baseline electrophysiological function (spontaneous beat rate, action potential duration, and conduction velocity) and drug responsiveness. Use of VSD and optical mapping enabled the detection of conduction slowing of sodium channel blockers (quinidine, disopyramide, and mexiletine) and drug-induced TdP-like activation patterns (rotors) for some high- and intermediate-risk compounds. Low-risk compounds did not induce rotors in any cell type tested. These results further validate the utility of hiPSC-CMs for predictive proarrhythmia screening and the utility of VSD technology to detect drug-induced APD prolongation, arrhythmias (rotors), and conduction slowing. Importantly, results indicate that different ratios of cardiomyocytes and noncardiomyocytes have important impact on drug response that may be considered during risk assessment of new drugs. Finally, we present the first blinded CiPA hiPSC-CM validation results to simultaneously detect drug-induced conduction slowing, action potential duration prolongation, action potential triangulation, and</p>	<p>Dynamics International (CDI、マディソン、ウィスコンシン、iCell Cardiomyocytes²) または Takara Bio (CLS、Cellartis Cardiomyocytes) から入手しました。3 番目の hiPSC-CM 細胞株 (MCH、ミシガン州) は社内で作成されました。各細胞タイプには、異なるベースラインの電気生理学的機能 (自発拍動、活動電位持続時間、および伝導速度) および薬物応答性がありました。VSD および光学マッピングの使用により、一部の高リスクおよび中リスク化合物のナトリウムチャネル遮断薬 (キニジン、ジソピラミド、およびメキシレチン) の伝導遅延および薬物誘発 TdP 様活性化パターン (ローター) の検出が可能になりました。低リスク化合物は、試験したどの細胞タイプでもローターを誘発しませんでした。これらの結果は、予測的催不整脈スクリーニングのための hiPSC-CM の有用性と、薬物誘発性 APD 延長、不整脈 (ローター)、および伝導遅延を検出する VSD 技術の有用性をさらに検証します。重要なことに、結果は、心筋細胞と非心筋細胞の異なる比率が、新薬のリスク評価中に考慮される可能性のある薬物反応に重要な影響を与えることを示しています。最後に、催不整脈アッセイにおいて、薬物誘発性伝導遅延、活動電位持続時間延長、活動電位三角測量、および薬物誘発性ローターを同時に検出する最初の盲検 CiPA hiPSC-CM 検証結果を提示します。</p>
---	--

Google translation/AEC trial

drug-induced rotors in a proarrhythmia assay.	
--	--