

問題を閲覧する

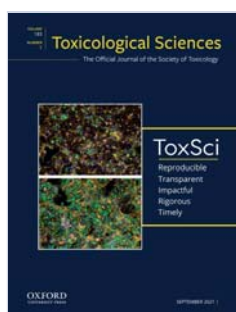
年

2021年

問題

183巻、1号、2021年9月、1～239ページ

[ボリウムで閲覧](#)



183巻、1号

2021年9月

[表紙画像](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[<前](#)

183巻、1号、2021年9月

現代のレビュー

薬物誘発性肝障害の研究における分析およびオミクススペースの進歩 

[Thomas Kralj](#)、[Kim LR Brouwer](#)、[Darren J Creek](#)

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、1～13ページ、

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab069>

概要 ▲

薬物誘発性肝障害（DILI）は重大な臨床的問題であり、年間100万から150万人の患者に影響を及ぼし、医薬品開発中の主要な課題であり続けます。毒性と安全性の懸念が、候補薬の失敗の2番目に高い理由です。DILIの将来の有病率は、DILIの背後にある生物学的メカニズムの理解を深めることによって最小限に抑えることができます。DILIの特性評価と調査には、定性的分析手法と定量的分析手法の両方が不可欠です。試験管内でアッセイは、薬物の肝毒性の特定の側面を特徴づけることができ、多重

することができます。ただし、DILIのメカニズムに関与する生物学的経路への摂動については、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどのオミクスベースの分析技術を使用することで、さらに深い洞察を得ることができます。これらのオミクス分析技術は、DILIに対する遺伝的感受性、遺伝子発現に対する薬物治療の影響、およびタンパク質と代謝物の存在量に対する影響について、定性的および定量的な洞察を提供することができます。このレビューでは、DILIの生物学的メカニズムと潜在的な予測バイオマーカーを特徴づけて調査するために適用できる分析技術について説明します。

[記事を見る](#)

体系的なレビュー

ゼブラフィッシュ胚毒性試験の化学的危険性予測を哺乳類の出生前発生毒性と比較するための系統的レビュー 

Sebastian Hoffmann、Bianca Marigliani、Sevcan Gül Akgün-Ölmez、Danielle Ireland、Rebecca Cruz ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、14～35ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab072](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab072)

概要 ▲

もともと魚に対する化学物質の急性毒性を知らせるために開発されたゼブラフィッシュ胚毒性試験（ZET）も、化学物質の出生前発生毒性を評価するために提案されており、哺乳類の研究に取って代わる可能性があります。一次研究で広く評価されていますが、ZETの能力について入手可能な証拠を要約した包括的なレビューが不足しています。したがって、ラットとウサギを用いた研究において、ZETにおける暴露関連の所見の有無が出生前発生毒性をどの程度予測するかについて系統的レビューを実施した。発生毒性に関する文献の2層の系統的レビューが実施され、ZETに関する文献のレビューの後に、哺乳類に関する文献の1つが続きました。DistillerSRを使用してデータを抽出し、修正されたSYRCLE 'を使用して研究の妥当性を評価しました。■ バイアスのリスクツール。抽出されたデータは、各種および物質について分析され、2つの試験方法を比較するための基礎を提供しました。含まれる24の化学物質の数によって制限されますが、我々の結果は、ZETが哺乳類の出生前発生毒性物質であ

とを示唆しています。さらに、私たちの分析により、ZETのさらなる標準化の必要性が確認されました。さらに、毒物学的質問への系統的レビューアプローチの適用における文脈的および方法論的課題を特定しました。これらの課題を克服するための1つの鍵は、毒物学的研究のより包括的で透明性のある計画、実施、および報告への移行です。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

生体内変化、トキシコキネティクス、および薬物動態

外挿のための機構的計算モデルインビトロ甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 阻害データは、ラットにおける血清甲状腺ホルモンレベルを予測します 

[サクシハング](#)、[イマンハッサン](#)、[メアリーギルバート](#)、[ヒシャムエルマスリ](#)

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、36～48ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab074](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab074)

概要 ▲

ハイスループット *invitro* アッセイは、甲状腺ホルモン (TH) 合成を阻害する可能性について化学物質をスクリーニングするために開発されました。甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 阻害アッセイなど、これらの実験のいくつかは、甲状腺ミクロソーム抽出物に基づいています。しかし、甲状腺破壊化学物質の調節は THs とに基づいて、インビボでの血清レベル。これは、甲状腺破壊化学物質の推定必要 *in vivo* での TPO によって THs を合成阻害が起きる甲状腺に組織レベルを。生体内で化学物質の組織レベルは、吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態決定因子によって制御され、生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルで定量的に説明できます。化学固有の PBPK と TH 動態モデルを含む統合計算モデルは甲状腺ハイスループット変換するための機構的、定量的アプローチを提供インビトロするためのアッセイをインビボ THs と血清循環レベルの測定。この計算フレームワークは、適用用量、化学的甲状腺組織レベル、甲状腺 TPO 阻害能、および *invivo* 間の関連性を定量的に確立するために開発されました。TH 血清レベル。このリンクが定量的に確立されると、モデル全体を使用して、2つの薬剤、プロピルチオウラシルとメチマゾールの甲状腺組織と血清中の TH レベルの実験データを使用して TH 動態パラメーターを校正します。次に、キャリブ

るエチレンチオ尿素の文献データに対して評価されます。PBPKとTH動態モデルの結合は、それらの露光レベルに基づいており、血清THsとレベルを破壊する可能性のある画面化学物質にヒトに外挿することができる計算フレームワークを示すインビボでの。

記事を見る

加速器質量分析を使用したペルメトリンへの皮膚暴露の薬物動態、代謝物測定、およびバイオマーカーの同定 
ブルース・A・ブッフホルツ、キ・チャン・アン、ファザン・ファン、シャーリー・J・ジー、ベンジャミン・J・スチュワート...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、49～59ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab082](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab082)

概要 ▲

軍服や屋外服に殺虫剤のペルメトリンを染み込ませることは、昆虫媒介性の病気への曝露を減らし、害虫や蚊やサンドフライなどの病気の媒介動物を撃退するためのアプローチですが、この慣行は着用者を農薬への長時間の皮膚曝露にさらします。ペルメトリンの低用量皮膚曝露からの主要代謝物は、加速器質量分析を使用して同定されました。代謝物標準を合成し、尿中の個々の代謝物を分離するための高速液体クロマトグラフィー（HPLC）溶出プロトコルを開発しました。6人の被験者が前腕で $1.0\mu\text{Ci}$ の¹⁴を含む25mgのペルメトリンに皮膚曝露されました。Cで8時間。血液、唾液、尿のサンプルを7日間採取しました。吸収/排出速度と代謝物濃度は個人によって異なります。平均吸収は用量の0.2%でした。血清濃度は、皮膚塗布後12～24時間まで上昇し、その後急速に低下し、72時間までに投与前のレベルに達した。最大唾液排泄は投与後6時間で起こった。最大尿中排泄率は12～24時間の間に発生しました。平均消失半減期は56時間でした。3-フェノキシベンジルアルコールグルクロニドは、溶出画分を分析したときに同定された最も豊富な代謝物でしたが、放射能のほとんどはさらに極性の高い画分にあり、広範な分解代謝を示唆しており、基準はありませんでした。

記事を見る

定量的インビトロ-to-インビボ混合物のための外挿：スーパーファンド優先順位リスト農薬のケーススタディ 

Rusyn

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、60～69ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab076>

概要 ▲

インビトロの細胞ベースの毒性試験法は、リスクベースの評価に役立つ大量のデータを生成します。ヒトにおける同等の露光レベルに細胞ベースの試験から定量的出力の外挿を可能にするために、逆の毒物動態モデリングを行うために使用されるインビトロ-to-インビボでは外挿（IVIVE）から*in vitro*での有効濃度にインビボで経口線量当量。個々の化学物質のIVIVEモデリングアプローチは十分に確立されています。ただし、IVIVEの混合物設定における化学物質間相互作用の潜在的な影響はほとんど未踏のままです。化学物質の同時曝露は、混合物中の化学物質のタンパク質結合効率と肝細胞クリアランスの両方を調節する可能性があり、それが次に定量的IVIVEトキシコキネティクスパラメーターに影響を与える可能性があるかと仮定しました。この仮説を検証するために、有害物質疾病登録局の20種類の農薬を個別に、または等モル混合物として使用し、*invitro*での化学的相互作用の濃度依存性の影響を調査しました。トキシコキネティクスパラメータ。血漿タンパク質結合効率は、超遠心分離を使用して決定され、肝細胞クリアランスは、凍結保存された初代ヒト肝細胞の懸濁液で推定されました。単一の化学物質の場合、タンパク質結合効率は異なる試験濃度で類似していることがわかりました。ただし、混合物では、タンパク質結合効率と肝細胞クリアランスの両方が影響を受けました。混合物由来のトキシコキネティクスデータを使用してIVIVEを実施した場合、単一の化学実験のデータを使用した場合と比較して、より保守的な活性対暴露比の推定値が得られました。人間は、化学物質の混合物にさらされているので、それがためにIVIVEに混合物由来のパラメータを組み込むことの重要性を示していて、この研究は重要である*in vitro*でのリスクに正確に優先順位を付け、科学に基づく意思決定を容易にするための生物活性データ。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発がん

PPARAヒト化マウスにおける強力な高親和性ヒトPPAR α アゴニストによる肝発癌の減少 

Xiaoyang Zhu ...

Toxicological Sciences, 第183巻、第1号、2021年9月、70～80ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab067>

概要 ▲

PPARA -nullと*PPARA*は、マウスはWY-14643アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (*PPAR* α) によって引き起こされる肝臓癌に対して不応性である-humanized。しかし、これらの初期の研究の期間は治療の約1年に制限されており、使用されたリガンドはヒト*PPAR* α と比較してマウス*PPAR* α に対してより高い親和性を持っています。したがって、本研究では、野生型肝細胞癌、上に強力な、高親和性ヒト*PPAR* α アゴニスト (GW7647) の長期投与の効果を調べ*PPARA*の-null、または*PPARA*-ヒト化マウス。野生型マウスでは、GW7647は、既知の*PPAR* α 標的遺伝子の肝発現、肝腫大、肝MYC発現、肝細胞毒性、および肝発癌の高い発生率を引き起こしました。対照的に、これらの効果は、本質的に存在しなかった*PPARA* -nullマウス又はで減少*PPARA*肝臓癌が両方の遺伝子型において観察されたが、マウス-humanized。強化された脂肪の変化（脂肪症）も、両方で観察された*PPARA*の-nullと*PPARA*はGW7647のマウスの独立を-humanized。 *PPARA*-GW7647を投与されたヒト化マウスも、5週間の治療後に壊死の増加を示しました。これらの研究の結果は、マウス*PPAR* α が成人期を通して投与されたGW7647によって誘発される肝発癌に必要であることを示しています。結果はまた、*PPAR* α のリガンド活性化への応答において、げっ歯類とヒト*PPAR* α との間に種の違いが存在することを示している。肝細胞癌は、コントロールで観察され、処理された*PPARA*で観察された肝臓癌に対し-nullマウスは、おそらく、増加した肝脂肪変化によって部分的に媒介される*PPARA*がマウスはまた、最小限の活性によって影響される可能性が高め脂肪の変化および細胞毒性に起因し得る-humanized下流のマウス*PPAR* α 標的遺伝子上のこのマウス系統におけるヒト*PPAR* α 。 *PPARA*-nullおよび*PPARA*-ヒト化マウスモデルは、*PPAR* α 誘発性肝発癌のメカニズムを調べるための貴重なツールですが、これらのマウスを使用する研究の設計と解釈では、肝がんのバックグラウンドレベルを制御する必要があります。

記事を見る

マウスにおける高親和性ヒトPPAR α アゴニストへの周産期曝露の肝発癌効果の調節におけるマウスとヒトPPAR α の種差

Jennifer E Foreman、Takayuki Koga、Oksana Kosyk、Boo-Hyon Kang、Xiaoyang Zhu ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、81~92ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab068>

概要 ▲

証拠は、PPAR α のリガンド活性化に対する生物学的応答において、げっ歯類とヒトの間に種の違いが存在することを示唆している。さらに、新生児/出生後のげっ歯類は、PPAR α の活性化の影響に対してより敏感である可能性があります。したがって、本研究では、新生児の初期発生前中に開始され、成体期まで継続したPPAR α の慢性リガンド活性化がマウスの肝発癌に及ぼす影響を調べた。野生型、PPARAの-null、またはPPARA-ヒト化マウスに強力な高親和性のヒトPPAR α アゴニストGW7647を投与し、マウスのコホートを経時的に調べました。GW7647によるPPAR α の活性化は、肝臓における既知のPPAR α 標的遺伝子の発現を増加させ、肝肥大、肝細胞毒性および壊死の増加、肝MYCの発現の増加、および野生型マウスにおける肝発癌の高い発生率と関連していた。これらの効果は発生しなかったか、大部分で減少し、PPARA-nullとPPARAは肝発癌のバックグラウンドレベルでも両方で認められたが、マウスを-humanized PPARA-nullとPPARAはマウスを-humanized。より多くの脂肪の変化（脂肪症）も、両方で観察されたPPARA-nullとPPARA-GW7647投与とは独立したヒト化マウス。これらの研究からの結果は、マウスPPAR α が仲介マウスにおいてGW7647によって誘導される肝癌とGW7647有するヒトPPAR α の活性化に必要であることを示しPPARAマウスは野生型マウスと比較して減少する-humanized。PPARA-nullとPPARAはPPAR α 誘発性肝発癌のメカニズムにおける種差を検討するための貴重なツールですが、肝臓癌のバックグラウンドレベルは、高齢者で観察されたマウスを-humanized PPARA-nullとPPARA-これらのモデルを使用した研究の結果を解釈する際には、ヒト化マウスを考慮する必要があります。これらの結果はまた、強力なヒトPPAR α アゴニストへの若年期の曝露が肝発癌に対する感受性を増強しないことを示しています。

記事を見る

ROR γ t インバーサアゴニスト BMS-986251 を用いた 6 か月の rasH2-Tg マウス 発がん性試験における 胸腺リンパ腫



Helen G Haggerty、Jean G Sathish、Carol R Gleason、Muthafar Al-Haddawi、Thomas A Brodie ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、93～104ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab086](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab086)

概要 ▲

BMS-986251は、自己免疫疾患の治療のために開発されていたレチノイド関連オーファン受容体 γ t (ROR γ t) インバーサアゴニストです。ROR γ tは、Tヘルパー17細胞の分化と機能に関与する核内ホルモン受容体および転写因子です。ROR γ t欠損（構成的または条件付き）マウスは、4ヶ月で50%を超える死亡率の胸腺リンパ腫を発症しますが、ヘテロ接合マウスは正常です。BMS-986251の潜在的な発がん性を評価するために、rasH2-Tgヘミ接合性マウスで6か月の試験が実施されました。BMS-986251は、0（水対照）、0（ビヒクル対照）、5、25、または75 mg / kgの用量で、27匹のマウス/性のグループに強制経口投与により1日1回投与されました。陽性対照、N-メチル-N-ニトロソウレアは、75mg / kgの用量で15匹のマウス/性に単回腹腔内注射によって投与された。胸腺リンパ腫を除いて、BMS-986251に起因する腫瘍はありませんでした。胸腺リンパ腫は、中用量で1人の男性（3.7%）と3人の女性（11.1%）で観察され、高用量で6人の女性（22.2%）で観察された。陰性対照群ではリンパ腫は観察されなかったが、陽性対照群ではリンパ腫の発生率は47～60%であった。BMS-986251治療群における胸腺リンパ腫の発生率は、公表された文献および試験施設の過去の対照データよりも高かった。さらに、胸腺リンパ球細胞性の増加（リンパ過形成）が、雄では中用量で、雌ではすべての用量で観察された。リンパ過形成は前腫瘍性変化を表す可能性があるため、この研究では、潜在的な腫瘍誘発の無影響量は特定されませんでした。これらの結果は、BMS-986251の中止につながり、医薬品開発のためにROR γ tを標的とする際の課題を強調しています。

記事を見る

臨床および翻訳毒性学

抗HIV非触媒部位インテグラーゼ阻害剤（NCINI）による種特異的尿路上皮毒性は、異常なpH依存性の物理化学的变化に関連している 

ルース・A・ロバーツ、リチャード・A・キャンベル、プムジル・シカナ、クレア・サドラー、マーク・オシエ…。

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、105～116ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab073](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab073)

概要 ▲

GS-9695およびGS-9822は、BI-224436などの以前の薬剤と比較して、ヒト免疫不全ウイルスに対する効力が大幅に改善された次世代の非触媒部位インテグラーゼ阻害剤（NCINI）です。カニクイザルでは見られたがラットでは見られなかった膀胱尿路上皮の空胞化のために発達が停止した。この病変は、BI-224436を使用した同等の前臨床試験では見られませんでした（犬とラットでテスト済み）。NCINIはウイルスインテグラーゼタンパク質を特異的に標的とし、哺乳類の相同体は知られていないため、病変が標的に起因する可能性は低い。二次薬理学研究、ミトコンドリア毒性研究、免疫表現型検査、および細胞間相互作用および/または膀胱の完全性に関するタンパク質（E-カドヘリン、パンサイトケラチン、ウロプラキン）の分析は、病変の種特異性についてもっともらしい説明を提供できませんでした。炎症と尿路上皮形態の破壊が特徴であるため、ラットの膀胱（尿のpH 7.3～8.5）では発生しない可能性のあるカニクイザル（尿のpH 5.5～7.4）の膀胱の物理化学的变化を調査しました。表面活性の測定において、GS-9822は、pHの低下に伴い、空気/水界面で単分子層から二重層への異常な遷移を示しました。これは、隣接する二重層リーフレット内の薬物分子間の強い関連に起因し、尿路上皮を非常に破壊すると予想されます。GS-9822およびGS-9695の構造解析では、ラットの尿ではなくカニクイザルで予想されるpHの範囲で双性イオン特性が示されました。このエキゾチックな表面の振る舞いは、pHが低下すると中性からカチオン性（双性イオンではない）に移行するため、BI-224436では起こりそうにありません。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

発達および生殖毒性

方の組織でフタル酸代謝酵素の発現を変化させます 

Estela J Jauregui、Jasmine Lock、Lindsay Rasmussen、Zelieann R Craig

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、117～127ページ、

[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab085](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab085)

概要 ▲

人間は、パーソナルケア製品や医薬品などのアイテムを介してフタル酸エステル類に毎日さらされています。フタル酸ジ-*n*-ブチル (DBP) に暴露されたマウスで生殖毒性が報告されている。しかし、その代謝物の定量的証拠、モノ-*N*-フタル酸ブチル (MBP) は、マウスの卵巣に到達し、治療を受けたマウスの肝臓および卵巣の生体内変化酵素に対するその影響はまだ不足しています。液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS / MS) を使用して、親化合物であるDBPへの単回または反復暴露で処理したマウスの肝臓、血清、および卵巣のMBPレベルを定量化しました。成体のCD-1雌に、ビヒクル (トコフェロールを除去したコーン油) またはDBPを1、10、および1000 mg / kg / 日で1回または10日間ピペットで与えました。組織および血清は、単回投与または最終投与の2、6、12、および24時間後に収集され、LC-MS / MSにかけられました。卵巣と肝臓は、選択されたフタル酸エステル関連生体内変化酵素のqPCR分析のために処理されました。曝露期間 (単一对反復) に関係なく、MBPはDBP処理マウスの組織で検出されました。単回投与マウスでは、MBPレベルは6時間以内にピークに達し、曝露後24時間までにバックグラウンドレベルに近づきました。最後の反復投与後、MBPレベルは2時間以内にピークに達し、12時間までにバックグラウンドレベルに低下しました。の肝臓および卵巣の発現*Lpl*、*Aldh1a1*、*Adh1*、*Ugt1a6a*、および*Cyp1b1*は、DBP処理マウスで時間および用量特異的に変化しました。これらの発見は、MBPがDBPへの経口曝露後にマウスの肝臓と卵巣に到達し、肝臓と卵巣のフタル酸エステル関連生体内変化酵素の発現に影響を与えることを確認しています。

[記事を見る](#)

環境毒性学

Woodsmokeは、ケラチノサイトの最終分化を刺激することなく、クロスリンクタンパク質を抽出し、角質化したエンベロープ形成を誘導します 

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、128～138ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab071](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab071)

概要 ▲

大気汚染は人間の健康に深刻なリスクをもたらします。木材燃焼による煙が皮膚への大気汚染の有害性に与える影響を理解するために、培養ケラチノサイトにおける液体煙、市販の食品フレーバー添加剤である木材煙凝縮物の水性抽出物の影響を研究しました。煙液がケラチノサイト細胞タンパク質と反応して架橋し、異常な架橋エンベロープ形成を引き起こす可能性があることを報告します。通常、最終分化に関与する遺伝子を誘導する代わりに、煙液はストレス応答に関連する遺伝子の発現を誘導しました。トランスグルタミナーゼ活性が阻害されたとき、煙液は依然としてケラチノサイトにおけるタンパク質架橋およびエンベロープ形成を促進した。N-アセチルシステインまたは煙液のアルデヒド含有量を減らすと、タンパク質の架橋とエンベロープ形成を促進する能力が低下しました。最後に、煙液によって誘発されたエンベロープはタンパク質含有量が高いことがわかり、酸化的架橋およびタンパク質付加物の形成が、エンベロープへの細胞タンパク質の異常な取り込みを誘発することによってバリア機能を損なう可能性があることを示唆している。架橋タンパク質エンベロープは角質層に構造的安定性を提供し、角質細胞脂質エンベロープ（環境に対する疎水性バリア）の組織化の足場として機能するため、これらの発見は、酸化促進性大気汚染物質のメカニズムへの新しい洞察を提供します表皮機能を損なう可能性があります。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

免疫毒性学

有害薬物反応を解説：インビトロ健康なドナーからのバンコマイシン特異的T細胞のプライミングおよび特徴付け
HLA-A * 32を発現する：01 

月曜日OOGese、Adam Lister、Joshua Gardner、Xiaoli Meng、Ana Alfirevic ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、139～153ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab084](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab084)

概要 ▲

全身症状を伴う好酸球増加症（DRESS）を伴う薬剤性発疹は、糖ペプチド抗生物質バンコマイシンの使用に関連する重篤な有害事象です。全身症状を伴う好酸球増加症を伴うバンコマイシン誘発薬剤性発疹は、ヒト白血球抗原（HLA）-A * 32 : 01の発現と関連しており、薬剤がこのHLAと相互作用してCD8 + T細胞を活性化することを示唆しています。この研究の目的は、健康なドナーからの末梢血単核細胞を利用して、（1）HLA-A * 32 : 01の発現がバンコマイシンによるT細胞のプライミングナীবに重要であるかどうかを調査し、（2）T細胞を生成することでした。クローン（TCC）は、バンコマイシンがCD8 + T細胞のみを活性化するかどうかを判断し、細胞の表現型、薬物提示の経路、および交差反応性を定義します。樹状細胞をナীবT細胞とバンコマイシンとともに2週間培養しました。14日目³H]-チミジンの取り込み。バンコマイシン特異的TCCは、段階希釈と反復マイトジェン刺激によって生成されました。HLA-A * 02 : 01陽性および陰性ドナーからのナীবT細胞はバンコマイシンで活性化されました。しかし、誘導された応答の強さは、HLA-A * 32 : 01を発現しているドナーで有意に強かった。HLA-A * 32 : 01+ドナーからのバンコマイシン応答性CD4 +およびCD8 + TCCは、高レベルのCXCR3およびCCR4を発現し、IFN- γ 、IL-13、および細胞溶解性分子を分泌しました。CD8 + TCCの活性化はHLAクラスIに制限されており、処理を必要とせずに直接バンコマイシンHLA結合相互作用に依存していました。いくつかのTCCは、テイコプラニンおよびダプトマイシンとの交差反応性を示しました。結論として、この研究は、バンコマイシンがHLA-A * 32を発現する健康なドナーからのナীবT細胞をプライミングするという証拠を提供します。01直接的な薬理学的結合相互作用を介して。CD8 + TCCとテイコプラニンの交差反応性は、バンコマイシン過敏症患者で観察されたテイコプラニン反応の説明を提供します。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

分子、生化学的、およびシステム毒性学

特徴

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- P -Dioxin (TCDD) 誘導性ポリADPリボースポリメラーゼ (TIPARP / PARP7) 触媒変異マウス (*Tiparp*^{H532A}) 展示TCDD誘導性肝毒性および致死に対する感受性を増加 

Kumar Singh ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、154～169ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab075>

概要 ▲

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*P*-dioxin (TCDD) 誘導性ポリ
 アデノシン二リン酸 (ADP) -リボースポリメラーゼ (TIPARP
 / PARP7)、芳香族炭化水素受容体 (AHR) 標的遺伝子および
 モノADPリボシルトランスフェラーゼ、負のフィードバックル
 ープの一部として機能し、AHRシグナル伝達を抑制します。こ
 のプロセスは、その触媒活性を破壊するTIPARPの単一の
 H532A変異によって防止されます。私たちは、TIPARP触媒活性
 の損失はTCDD誘導毒性に対する感受性増加するであろうという
 仮説を立て、*in vivo*での。これをテストするために、TIPARPに
 単一のH532A変異を導入することにより、触媒欠損マウス系統
 (*Tiparp*^{H532A}) を作成しました。分離されたマウス胚線維芽細胞
 や肝細胞の治療*Tiparp*^{H532A}マウスは、AHR標的遺伝子
Cyp1a1、*Cyp1b1*、および*Tiparp*のTCDD誘導性発現の増加を確認
 しました。*Tiparp*^{H532A} 10 μ g/kgのTCDD、A非致死用量
 での単回注射を投与したマウス*Tiparp*^{+/+}マウスは、10のすべての
 の日を超えて生存しなかった*Tiparp*^{+/+}マウスは、30日間の治療
 を生き残りました。TCDD処置*Tiparp*^{H532A}マウスは、脂肪性
 肝炎及び肝毒性を増加させ、AHR標的遺伝子の発現の増加を示
 しました。肝臓RNA配列決定は7倍以上の差次的に発現される遺
 伝子を明らかにした*Tiparp*^{H532A}に比べてマウス*Tiparp*^{+/+}
 TCDD治療の6日後のマウス (4542対647遺伝子)。差次的に発
 現する遺伝子には、生体異物代謝、脂質ホメオスタシス、およ
 び炎症に関与する遺伝子が含まれていました。まとめると、こ
 れらのデータは、AHR活性の重要な負の調節因子として
 TIPARPをさらに支持し、その触媒活性の喪失がTCDD誘発性脂
 肪性肝炎および致死性に対する感受性を高めるのに十分である
 ことを示しています。TIPARP阻害は最近、潜在的な抗癌療法と
 して浮上しているため、AHRシグナル伝達、TCDD、および多
 環芳香族炭化水素毒性への影響は、治療的TIPARP阻害の条件下
 で慎重に検討する必要があります。

記事を見る 補足データ

オゾン曝露に応じた肺エイコサノイドと特殊なプロレゾリ
 ユーションメディエーターの性差 6

Anandita Pal ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、170～183ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab081>

概要 ▲

オゾン (O_3) は、心肺疾患の罹患率と死亡率を高めることが知られている大気汚染物質の基準です。これは、空域への免疫細胞の動員の増加、炎症誘発性サイトカイン、および炎症誘発性脂質メディエーターを特徴とする肺の炎症反応を通じて起こります。最近の証拠は、 O_3 でセックス依存の違いを実証した³ 肺の炎症反応を誘発しました。ただし、この二形性応答が肺脂質メディエーター代謝で明らかであるかどうかは不明です。私たちは、急性 O_3 以下の脂質メディエーターの産生にセックス依存の違いがあるという仮説を立てた³ 露出が。オスとメスのC57BL/6Jマウスは、1部の百万分の O_3 にさらされた³時間、曝露後6時間または24時間で壊死させた。肺洗浄液は細胞分化および総タンパク質分析のために収集され、肺組織はmRNA分析、代謝脂質測定、および免疫組織化学のために収集されました。オスと比較して、 O_3 に曝露されたメスのマウスは、気腔好中球増加症、好中球ケモカインmRNA、プロスタグランジン E_2 などの炎症誘発性エイコサノイド、および肺組織のレゾルビンD5などの特殊なプロレゾルビンメディエーター (SPM) が増加しました。同様に、前駆体脂肪酸 (アラキドン及びドコサヘキサエン酸、DHA) O_3 次の女性の肺組織で増加した³ 男性と比較した曝露。卵巣切除された女性を用いた実験は、卵巣ホルモンの喪失が肺の炎症と損傷を悪化させることを明らかにしました。ただし、エイコサノイドとSPMの生産は、肺のDHA濃度が低下しているにもかかわらず、卵巣摘出術によって変化しませんでした。まとめると、これらのデータはその O_3 を示す³ ドライブの雌で肺の炎症性および生理活性脂質メディエーターの応答を増加させました。さらに、卵巣摘出術は、 O_3 誘発性の肺の炎症および損傷に対する感受性を高め、肺のDHA濃度を低下させます。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

ナノ毒性学

炎症反応、活性酸素種の産生およびDNA損傷

Regitze Sølling WILS、ニクラス Raun ヤコブセン、ウラフォーゲル、マーティン Roursgaard、ピーター・モラー

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、184～194ページ、
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab070>

概要 ▲

カーボンナノチューブ (CNT) は、持続的な炎症、酸化ストレス、組織損傷、および遺伝子毒性によって中皮腫を引き起こすと推測されています。CNTに対する胸膜反応を調べるために、0.2 または 5 μg の多層 CNT (MWCNT-7、NM-401、および NM-403) または単層 CNT (NM-411) の胸膜内注射によって C57BL / 6 マウスを曝露しました。炎症反応、胸膜洗浄細胞の細胞活性酸素種 (ROS) 産生、および中皮表面からの細胞の遺伝子毒性を、曝露後 1 日目と 90 日目に評価しました。長くて硬いタイプの MWCNT (MWCNT-7 および NM-401) は、胸膜腔へのマクロファージ、好中球、および好酸球の流入を特徴とする急性炎症を引き起こしました。炎症は劇的に減少したものの、曝露後 90 日でもまだ明らかでした。細胞の ROS 産生は、MWCNT-7 および NM-401 への曝露後 90 日目に増加しました。短く絡み合ったタイプの MWCNT (すなわち、NM-403) は、胸水細胞で胸膜の炎症や ROS の生成を引き起こしませんでした。NM-411 への曝露は、一貫した炎症反応または細胞の ROS 産生を引き起こしませんでした。DNA 鎖切断のレベルと DNA 酸化損傷は、暴露後 90 日で DNA 鎖切断のレベルが増加した NM-411 暴露マウスを除いて変化しなかった。結論として、長くて硬い CNT は、胸膜洗浄細胞での炎症反応の延長と ROS 産生の増加を引き起こしましたが、胸膜組織での高レベルの DNA 損傷には反映されていませんでした。短く絡み合ったタイプの MWCNT (すなわち、NM-403) は、胸水細胞で胸膜の炎症や ROS の生成を引き起こしませんでした。NM-411 への曝露は、一貫した炎症反応または細胞の ROS 産生を引き起こしませんでした。DNA 鎖切断のレベルと DNA 酸化損傷は、暴露後 90 日で DNA 鎖切断のレベルが増加した NM-411 暴露マウスを除いて変化しなかった。結論として、長くて硬い CNT は、胸膜洗浄細胞での炎症反応の延長と ROS 産生の増加を引き起こしましたが、胸膜組織での高レベルの DNA 損傷には反映されていませんでした。短く絡み合ったタイプの MWCNT (すなわち、NM-403) は、胸水細胞で胸膜の炎症や ROS の生成を引き起こしませんでした。NM-411 への曝露は、一貫した炎症反応または細胞の ROS 産生を引き起こしませんでし

DNA鎖切断のレベルが増加したNM-411暴露マウスを除いて変化しなかった。結論として、長くて硬いCNTは、胸膜洗浄細胞での炎症反応の延長とROS産生の増加を引き起こしましたが、胸膜組織での高レベルのDNA損傷には反映されていませんでした。暴露後90日でDNA鎖切断のレベルが増加したNM-411暴露マウスを除いて。結論として、長くて硬いCNTは、胸膜洗浄細胞での炎症反応の延長とROS産生の増加を引き起こしましたが、胸膜組織での高レベルのDNA損傷には反映されていませんでした。暴露後90日でDNA鎖切断のレベルが増加したNM-411暴露マウスを除いて。結論として、長くて硬いCNTは、胸膜洗浄細胞での炎症反応の延長とROS産生の増加を引き起こしましたが、胸膜組織での高レベルのDNA損傷には反映されていませんでした。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

神経毒物学

甲状腺破壊剤：化学的作用と神経発達転帰の甲状腺外部位—トリクロサンとペルフルオロヘキサンスルホン酸塩を使用した検査 

メアリー・E・ギルバート、キャサリン・L・オショネシー、スーザン・E・トーマス、カル・リウッタ、カルメン・R・ウッド...

Toxicological Sciences, 第183巻、第1号、2021年9月、195～213ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab080](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab080)

概要 ▲

多くの生体異物は、甲状腺ホルモン、特にサイロキシシン (T₄) の循環レベルを低下させる作用があるため、潜在的な甲状腺破壊因子として特定されています。発達神経毒性は、甲状腺を破壊する化学物質の主な懸念事項ですが、血清T₄の化学的に誘発された変化の影響を、脳の発達の乱れと相関させることは、とらえどころのないままです。主にモデル甲状腺ホルモン合成阻害剤プロピルチオウラシル (PTU) に基づいて、多くの甲状腺特異的神経発達アッセイが提案されています。この研究では、合成阻害とは異なる作用をする甲状腺破壊化学物質が、PTUで予想されるのと同じ脳の変化をもたらすかどうかを調べました。パーフルオロアルキル物質パーフルオロヘキサンスルホネート (50mg / kg /日) と抗菌性トリクロサン (300mg / kg /日) を妊娠6日から出生後 (PN) 21まで妊娠ラットに投与し、PTUで

両方の化学物質は血清**T4**を減少させましたが、甲状腺刺激ホルモンを増加させませんでした。どちらの化学物質も肝代謝遺伝子の発現を増加させましたが、肝臓、甲状腺、脳の甲状腺ホルモン応答性遺伝子はほとんど変化していませんでした。新生児では脳組織の**T4**が低下しましたが、血清中の**T4**の持続的な低下にもかかわらず、PN6の子の脳では回復していました。どちらの治療も、脳の形態または神経行動のいずれにおいても低用量のPTUのような表現型をもたらさず、規制毒物学における血清バイオマーカーの解釈に疑問を投げかけました。

[記事を見る](#) [補足データ](#)

臓器特異的毒性学

ビスフェノール**S**およびビスフェノール**F**は、ビスフェノール**A**と比較して、心臓電気生理学への影響が少ない 

[Tomas M Prudencio](#)、[Luther M Swift](#)、[Devon Guerrelli](#)、[Blake Cooper](#)、[Marissa Reilly](#) ...

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、214～226ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab083](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab083)

概要 ▲

ビスフェノール**A** (BPA) は、消費者向けおよび医療用のプラスチック製品の製造に使用される大量生産の化学物質です。その遍在性のために、一般の人々はBPAへの毎日の環境曝露を受ける可能性があります。集中治療室の患者や産業労働者では曝露の増加が報告されています。健康上の懸念から、BPAの代替品として構造類似体が検討されています。この研究は、BPS (ビスフェノール**S**) やBPF (ビスフェノール**F**) など、最近開発された代替品と比較して、心臓電気生理学に対するBPAの直接的な影響を調べることを目的としています。全細胞電位依存性記録は、電位依存性ナトリウムチャネル (Nav1.5)、L型電位依存性カルシウムチャネル (Cav1.2)、または急速に活性化する遅延整流カリウムチャネル (Cav1.2) を発現するようにトランスフェクトされた細胞株で実施されました。hERG)。心臓の電気生理学的パラメーターは、ヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞 (hiPSC-CM) と無傷のラット全体の心臓標本を使用して測定されました。BPAは、高速/ピーク (INa-P) および後期 (INa-L) ナトリウムチャネル (IC) の最も強力な阻害剤でした。 $IC_{50} = 55.3, 23.6 \mu M$ 、L型カルシウムチャネル ($IC_{50} = 30.8$

シウムチャネルに対する抑制効果は、微小電極アレイの記録によって裏付けられ、細胞外電場電位の短縮が明らかになりました（QT間隔に類似）。BPAおよびBPF曝露は、用量依存的に、房室（AV）伝導を遅らせ、摘出ラット心臓標本のAV結節不応性を増加させました（BPA：+ 9.2%0.001 μ M、+ 95.7%100 μ M; BPF：+ 20.7%100 μ M）。BPSは、テストされた心臓電気生理学パラメータのいずれも変更しませんでした。この研究の結果は、BPAとBPFが心臓のイオンチャネルに対して即時の抑制効果を発揮するのに対し、BPSは著しく効力が低いことを示しています。心臓のビスフェノール類似体の安全性プロファイルを完全に解明するには、追加の研究が必要です。

[記事を見る](#)

規制科学、リスク評価、および意思決定

ヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞を使用したCOVID-19治療の包括的な心毒性評価 

柳田翔太、薩香綾乃、林さよ、斧アツシ、神田靖成

Toxicological Sciences、第183巻、第1号、2021年9月、227～239ページ、
[https : //doi.org/10.1093/toxsci/kfab079](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab079)

概要 ▲

新型コロナウイルス病2019（COVID-19）は世界中に広がり続けており、レムデシビルを含む効果的なCOVID-19療法の開発とテストを目指して、数多くの臨床試験が進行中です。いくつかの進行中の研究は、トルサードポアント（TdP）の発生を含む、ヒドロキシクロロキン誘発性の心毒性を報告しています。一方、ヒト人工多能性幹細胞由来の心筋細胞（hiPSC-CM）は、TdPや収縮障害などの薬物誘発性心毒性を評価するためのツールとして役立つことが期待されています。ただし、COVID-19治療の心毒性は、hiPSC-CMを使用して完全に評価されていません。この研究では、さまざまな作用機序によるドラッグリポジショニングに焦点を当て、多電極アレイシステムを使用した電界電位とhiPSC-CMによる運動分析を使用してCOVID-19治療に関連するTdPリスクを調べました。ヒドロキシクロロキンは脱分極後早期に誘発されたが、レムデシビル、ファビピラビル、カモスタット、およびイベルメクチンは電位にほとんど影響を与えなかった。次に、電界電位と収縮-弛緩持続時間の差として定義される電気機械ウィンドウを分析しました。ヒドロキシクロロキン

せました。対照的に、他の薬はほとんど効果がありませんでした。私たちのデータは、ヒドロキシクロロキンには催不整脈作用のリスクがあり、他の薬には催不整脈作用のリスクが低いことを示唆しています。したがって、**hiPSC-CM**は、非臨床環境での**COVID-19**治療によって引き起こされる包括的な心毒性を評価するための有用なツールです。次に、電界電位と収縮-弛緩持続時間の差として定義される電気機械ウィンドウを分析しました。ヒドロキシクロロキンは、濃度依存的に**hiPSC-CM**の電気機械的ウィンドウを減少させました。対照的に、他の薬はほとんど効果がありませんでした。私たちのデータは、ヒドロキシクロロキンには催不整脈作用のリスクがあり、他の薬には催不整脈作用のリスクが低いことを示唆しています。したがって、**hiPSC-CM**は、非臨床環境での**COVID-19**治療によって引き起こされる包括的な心毒性を評価するための有用なツールです。次に、電界電位と収縮-弛緩持続時間の差として定義される電気機械ウィンドウを分析しました。ヒドロキシクロロキンは、濃度依存的に**hiPSC-CM**の電気機械的ウィンドウを減少させました。対照的に、他の薬はほとんど効果がありませんでした。私たちのデータは、ヒドロキシクロロキンには催不整脈作用のリスクがあり、他の薬には催不整脈作用のリスクが低いことを示唆しています。したがって、**hiPSC-CM**は、非臨床環境での**COVID-19**治療によって引き起こされる包括的な心毒性を評価するための有用なツールです。私たちのデータは、ヒドロキシクロロキンには催不整脈作用のリスクがあり、他の薬には催不整脈作用のリスクが低いことを示唆しています。したがって、**hiPSC-CM**は、非臨床環境での**COVID-19**治療によって引き起こされる包括的な心毒性を評価するための有用なツールです。私たちのデータは、ヒドロキシクロロキンには催不整脈作用のリスクがあり、他の薬には催不整脈作用のリスクが低いことを示唆しています。したがって、**hiPSC-CM**は、非臨床環境での**COVID-19**治療によって引き起こされる包括的な心毒性を評価するための有用なツールです。

[記事を見る](#) [補足データ](#)



[フロントの問題](#)



[目次](#)

[すべての問題](#)

[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 © 2021 Society of Toxicology

[About Us](#)[Contact Us](#)[Careers](#)[Help](#)[Access & Purchase](#)[Rights & Permissions](#)[Open Access](#)[Potentially Offensive Content](#)

Connect

[Join Our Mailing List](#)[OUPblog](#)[Twitter](#)[Facebook](#)[YouTube](#)[Tumblr](#)

Resources

[Authors](#)[Librarians](#)[Societies](#)[Sponsors & Advertisers](#)[Press & Media](#)[Agents](#)

Explore

[Shop OUP Academic](#)[Oxford Dictionaries](#)[Epigeum](#)[OUP Worldwide](#)[オックスフォード大学](#)

オックスフォード大学プレスは、オックスフォード大学の学部です。それは、世界中で出版することにより、研究、奨学金、および教育における卓越性という大学の目的を促進します。

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Google Translation / A&E trial