

Browse issues

Year 2022

Issue Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 177–337

[Browse by volume](#)



Volume 186, Issue 2

April 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 186, Issue 2, April 2022

EDITORIAL

2020–2021 Toxicological Sciences Paper of the Year

[J Christopher States](#), [Jeffrey M Peters](#)

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 177–178, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac020>

[Extract](#) ▲

トキシコロジー学会出版委員会は毎年開催され、前年月から月の12ヶ月間にトキシコロジー・サイエンスに掲載されたすべての論文を審議しています。また、会員からの推薦も考慮し、毒性学に大きく貢献した論文を「Paper of the Year」として選定しています。トキシコロジー分野のトップジャーナルであるため、常に難題が待ち受けていますこの賞は、3月に開催されるトキシコロジー学会の年次総会で発表されます。今年の受賞者は、以下の通りです。

Toxicological Sciences, Volume 181, Issue 2, June 2021, Pages 199-214, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab039>

ペルフルオロアルキル物質およびポリフルオロアルキル物質は、環境中に遍在する産業汚染物質であり、環境中に残留している。ポリフルオロアルキル物質への曝露は、様々な健康への悪影響と関連している。特に、様々なポリフルオロアルキル物質に暴露されたマウスでは、脂肪症が発生する。しかし、この大きな化学物質群の多くのメンバーの毒性については、ほとんど知られていない。Rowan-Carrollら...

[View article](#)

CONTEMPORARY REVIEW

Tributyltin and the Female Hypothalamic–Pituitary–Gonadal Disruption

[Kayke L Barbosa](#), [Raquel S Dettogni](#), [Charles S da Costa](#), [Eduardo L Gastal](#), [Lori T Raetzman](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 179–189, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab141>

[Abstract](#) ▲

視床下部–下垂体–性腺軸（HPG）は、生殖機能の主要な調節因子である。この軸の適切な制御は、いくつかのホルモン経路に依存しており、トリブチルスズ（TBT）のような内分泌攪乱化学物質によって女性の生殖器系が破壊されやすくなっている。本論文では、TBT 曝露と女性の HPG 軸成分の機能障害との関連についての研究をレビューする。具体的には、TBTは視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）発現およびゴナドトロピン放出を低下させ、ステロイドフィードバック機構に対する異常な感受性と卵巣の有害な影響により、少なくとも一部は卵胞形成、ステロイド生成および排卵を障害する。このレビューは、環境的に適切な用量のTBTを用いたin vitro（1ng–20ng/ml）およびin vivo（10ng–20mg/kg）の哺乳動物における研究を対象としている。また、このレビューでは、文献における重要なギャップを議論し、

HPG軸におけるTBT誘発毒性の根底にある可能性のあるメカニズムを評価するための新しい研究手段を提案している。全体として、TBT曝露は、女性の生殖軸の構成要素に対する毒性に関連することを示す証拠がある。TBTがHPG軸の生殖制御能力を損なう機構をより良く解明するために、さらなる研究が必要である。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

Environmental Exposure to Brominated Flame Retardants: Unraveling Endocrine and Mammary Gland Effects That May Increase Disease Risk

Rita-Josiane Gouesse, Isabelle Plante

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 190–207, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac006>

Abstract ▲

臭素系難燃剤（BFR）は、再危険を減らすために消費者製品に添加される分子です。BFRは、難分解性と生物濃縮性があるため、北米とヨーロッパで使用禁止になりました。しかし、規制以前に製造された製品の継続的な使用や、その製品の廃棄・リサイクル工程から、BFRは環境中に放出されています。その結果、世界的に慢性的な環境および人体への暴露源となっています。BFRはよく知られた内分泌かく乱物質である。BFRは内分泌かく乱物質としてよく知られており、ヒトおよびin vivo、in vitroの実験モデルにおいて内分泌・生殖系にさまざまな変化をもたらすことが知られています。逆説的ではあるが、BFRの乳腺への影響は、その発達と発がんが主にホルモンに依存していることから、あまり知られていない。内分泌かく乱物質への曝露が乳がんを促進するという証拠が増えつつあり、特に、曝露が感受性の高い時期に行われた場合は、その傾向が顕著である。乳腺の場合、これらの窓には周産期、思春期および妊娠期が含まれ、これらの期間には乳腺器官の重要なリモデリングが起こるからである。BFRへの曝露のピークは、ほとんどの国で1990年代後半から2000年代初頭にかけて起こりました。その頃妊娠していた女性は閉経を迎え、その娘たちは20～30歳になっている。したがって、乳腺の発達と乳がんに対するBFRの影響をよりよく理解し、これらの女性がより危険であるかどうかを判断することが重要である。そこで、本総説では、BFRへの曝露が女性の内分泌・生殖系に及ぼす影響について、特に乳腺の発達および乳がんのリスク上昇の可能性に焦点を当てて報告するデータの包括的なレビューを提案することを目的とする。

[View article](#)

BIOMARKERS

FEATURED

Knowledge-Driven Approaches to Create the MTox700+ Metabolite Panel for Predicting Toxicity

Elena Sostare, Thomas N Lawson, Lucy R Saunders, John K Colbourne, Ralf J M Weber ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 208–220, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac007>

Abstract ▲

内因性代謝物の濃度は、化学物質曝露の最も下流に位置する分子表現型を記述しています。したがって、代謝物レベルの定量的な変化は、作用機序や有害性を予測する可能性があり、規制毒性学では後者が前提になります。しかし、毒性関連の代謝バイオマーカーリソースは非常に断片的で不完全なままです。S1500+遺伝子バイオマーカーパネルの開発により、トランスクリプトミクスの毒性学への応用が加速されましたが、代謝バイオマーカーに関する同様の構想はありません。我々は、S1500+に相当する代謝バイオマーカーパネルを開発し、経路の障害や有害事象を予測することを目的としました。複数の毒性学的リソースを系統的にレビューし、既存のアッセイ（BASF、Bowes-44、Tox21）から189の代謝バイオマーカーを、データベース（Adverse Outcome Pathway Wiki、Comparative Toxicogenomics Database、QIAGEN Ingenuity Pathway Analysis、Toxin and Toxin-Target Database）から342、そして文献からは435のバイオマーカーが提案されました。8つのリソースすべてにおけるエビデンスマッピングにより、722の毒性代謝バイオマーカーパネルが作成されました。

(MTox700+) で、そのうち462 (64%) が分子経路と、575 (80%) が有害事象と関連している。MTox700+とS1500+を比較すると、418 (58%) の代謝バイオマーカーが両パネルに共通するパスウェイに関連し、さらに多くの代謝物が独自のパスウェイにマッピングされていることが明らかになりました。代謝物標準物質は646種類 (90%) の代謝物について市販されており、578種類 (80%) の代謝物についてアッセイ法が確立されています。本研究は、一般に公開されている毒性学用代謝バイオマーカーパネルを作成し、今後のラボ展開を通じて、化学物質の有害性評価のための分子メカニズムデータの作成を支援するための基礎知識の構築を支援することを目的としています。

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

Profiling Secreted miRNA Biomarkers of Chemical-Induced Neurodegeneration in Human iPSC-Derived Neurons

Dahea You, Jennifer D Cohen, Olga Pustovalova, Lauren Lewis, Lei Shen

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 221–241, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac011>

[Abstract](#) ▲

化学物質による神経変性の検出とモニタリングのための予測的な体液生化学マーカーの解明は、神経細胞の形態と機能の変化を引き起こす分子機構が理解されていないことと、体液中の低レベルバイオマーカーの定量方法の感度が低いことから、大きな課題となっています。ここでは、ヒト人工多能性幹細胞由来の神経細胞を用いて、5種類の神経毒（アセトアミノフェン（ネガティブコントロール）、ビシンドリルマレイミド-1、コルヒチン、ドキソルビシン、パクリタキセル、ロテノン）を評価し、神経細胞の形態や生存率の低下の初期と後期に分泌されるmiRNA(microRNA)をプロファイルしました。これらの形態（神経突起伸長パラメータ）および生存率（アデノシン三リン酸）の変化を評価し、ヒト754 miRNAパネルでは、細胞生存率への影響がない/少ないが神経突起伸長が有意に減少する低濃度と、両エンドポイントが有意に減少する高濃度の2つの化学物質を選択して解析しました。合計39のmiRNAが、少なくとも1回の曝露で有意な変化（fold-change ≥ 1.5 or ≤ 0.67 , p value < .01）を示しました。これらのmiRNAによって調節される標的をさらに分析した結果、神経機能障害に関与する38の主要なメッセンジャーRNA標的が明らかになり、トランスフォーミング成長因子- β （TGF- β ）シグナル伝達が共通して濃縮されている経路として特定された。39のmiRNAのうち、5つのmiRNA、3つのダウンレギュレーション（miR-20a, miR-30b, miR-30d）と3つのアップレギュレーション（miR-1243とmiR-1305）は複数の神経毒による形態変化とよく相関し、さまざまな神経変性状態および/またはTGF- β シグナルなどの主要経路との関係に基づいて注目すべきものでした。これらのデータセットから、化学物質による神経変性の安全性バイオマーカーとして、さらなる評価が必要なmiRNA候補が明らかになりました。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Tox-GAN: An Artificial Intelligence Approach Alternative to Animal Studies—A Case Study With Toxicogenomics

Xi Chen, Ruth Roberts, Weida Tong, Zhichao Liu

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 242–259, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab157>

[Abstract](#) ▲

動物実験は、生物医学研究、医薬品開発、規制当局への申請において重要な要素である。毒性学では、動物の使用を「減らし、洗練し、置き換える」ための努力が世界的に行われています。本論文では、既存の動物実験から新たな動物実験結果を追加実験なしで導き出すことができる、深い生成的敵対ネットワーク（GAN）に基づくフレームワークを提案する。この概念を実証するために、我々はこのTox-GANフレームワークを用いて、トキシコゲノミクス（TGx）における複数の投与量と治療期間に対する遺伝子活性と発現プロールを生成した。Open Toxicogenomics Project-Genomics-Assisted Toxicity Evaluation System (Open TG-GATES) の既存のラット肝臓TGxデータを用いて、対応する実際の遺伝子発現プロールと高い類似性（強度 0.997 ± 0.002 , fold change 0.740 ± 0.082 ）でTox-GAN転写プロールを作成しました。その結果、Tox-GANは、毒性学的メカニズムの分子的理解と遺伝子発現に基づくバイオマーカー開発という2つの重要なTGxアプリケーションにおいて、卓越した性能を示した。

前者については、**Tox-GAN**の結果と実際の遺伝子発現データとの間に**87%以上のGene Ontology**の一致が見られました。後者については、実データと生成したデータのバイオマーカーの一致率が、予測性能とバイオマーカー遺伝子の双方で高かった。また、**Open TG-GATES**のデータを用いて構築した**Tox-GAN**モデルは、**DrugMatrix**で報告されているトランスクリプトームプロールを生成できることを実証しました。最後に、**Tox-GAN**が化学物質ベースのリード・アクロスを支援する可能性を示しました。このように、**Tox-GAN**は、化学構造から異なる治療条件下での**in vivo**トランスクリプトームプロールを生成することができる、新しいモデルです。このように、**Tox-GAN**は、動物実験を行わずに高品質のトキシコゲノミクスプロールを生成することが期待されます。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Perfluorooctanoic Acid Disrupts Ovarian Steroidogenesis and Folliculogenesis in Adult Mice



May Yang, Yuna Lee, Liying Gao, Karen Chiu, Daryl D Meling ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 260–268, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac005>

Abstract ▲

パーフルオロオクタン酸（PFOA）は、フッ素樹脂の製造に使用される合成フッ素系界面活性剤です。PFOAは米国では生産されていませんが、環境中に残留し、輸入された食品包装材、調理器具、繊維製品に含まれています。これまでの研究でPFOAの発達毒性は確認されているが、成体卵巣への影響についてはほとんどわかっていない。そこで本研究では、PFOAのホルモンレベル、卵巣ステロイド形成遺伝子発現、卵胞形成に対する影響を、**in vitro**および**in vivo**のマウスで検討した。**in vitro**試験では、成熟雌マウスの卵巣卵胞を、**vehicle control**, **1**, **10**, **100 μg/ml** PFOAとともに**96**時間培養した。**in vivo**試験では、成熟**CD-1**雌マウスに**vehicle control**, **1**, **5**, **10**, **20 mg/kg/日** PFOAを**10**日間経口投与し、卵胞形成に及ぼす影響を調べた。ステロイド生成酵素の遺伝子発現、性ステロイドホルモンのレベル、および卵胞数を分析した。**In vitro**では、PFOA（**100 μg/ml**）は対照群と比較して、卵胞の成長、エストラジオールとエストロンのレベル、**StaR**、**Cyp11a1**、**Hsd3b1**の遺伝子発現を有意に低下させた。**In vivo**では、PFOAへの曝露により、対照群と比較して、プロゲステロンおよびプレグネノロンレベルの有意な低下（**5 mg/kg**）、テストステロンレベルの上昇（**1 mg/kg**）、**Cyp19a1**の遺伝子発現の上昇（**1 mg/kg**）がみられた。また、PFOAへの曝露は、対照群と比較して、始原卵胞を減少させ、前葉および前駆卵胞を増加させることにより、卵胞数を有意に変化させた（**5**および**10 mg/kg**）。これらのデータは、PFOAが成体卵巣機能を非単調に破壊し、早発性卵巣不全のリスクをもたらす可能性があることを示しています。

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

The Effects of Organophosphate Esters Used as Flame Retardants and Plasticizers on Granulosa, Leydig, and Spermatogonial Cells Analyzed Using High-Content Imaging



Xiaotong Wang, Trang Luu, Marc A Beal, Tara S Barton-Maclaren, Bernard Robaire ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 269–287, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac012>

Abstract ▲

規制されていた臭素系難燃剤や可塑剤が有機リン酸エステル（OPE）に置き換わったことで、環境中や生物学的マトリックスに広く存在するようになりました。さらに、これらの化学物質の一部は生殖毒性に関連しているという証拠もある。我々は、ハイコンテンツイメージング法を用いて、生殖機能に関連する細胞に対する**9**種類のOPEsの曝露の影響を評価した。**KGN**ヒト顆粒膜細胞、**MA-10**マウス・ライディッヒ細胞、**C18-4**マウス精子形成細胞。OPEsの影響は、従来の臭素系難燃剤である**2,2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)**の影響と比較された。細胞生存率、ミトコンドリア動態、酸化ストレス、リソソーム、脂質滴など、いくつかの重要な細胞機能における変化を分析した。試験したほとんどのOPEは、**3**つの細胞株すべてにおいて**BDE-47**よりも高い細胞毒性を示した。表現型パラメータへの影響は、各細胞型に特異的であった。**KGN**細胞では、いくつかのOPEがミトコンドリア総量の増加、リソソームの減少、脂質滴の総面積の増加、酸化ストレスの誘導を示し、**MA-10**および**C18-4**細胞ではこれらのエンドポイントに異なる影響を及ぼした。

また、2種類のステロイド生成細胞株において、いくつかのトリアリール OPE は細胞表現型の変化と高い相関性を示した。毒性学的優先順位付け指数解析と最低基準濃度/投与当量法の2つの相補的アプローチによる毒性ランキングでは、試験したOPEのほとんどがBDE-47よりも高い毒性を示したが、他のものはほとんど影響を及ぼさなかった。これらのアプローチは、新興化学物質の生殖・内分泌系への影響の可能性を特定するためのスクリーニング戦略におけるエビデンスラインとして、規制当局の意思決定を支援するものであることを提案する。

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

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

FEATURED

TubulinTracker, a Novel *In Vitro* Reporter Assay to Study Intracellular Microtubule Dynamics, Cell Cycle Progression, and Aneugenicity

Marit E Geijer, Nynke Moelijker, Gaonan Zhang, Remco Derr, Torben Osterlund ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 288–297, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac008>

Abstract ▲

異数性とは、異常な数の染色体が存在することを特徴とし、癌の共通の特徴である。しかし、異数性化合物にさらされたからといって、必ずしもがんになるとは限りません。異数性化合物の同定には主にin vitro小核アッセイが用いられるが、このアッセイは異数性化合物とクラストゲンを標準的に識別できず、異数性化合物の作用機序（チューブリン安定化、チューブリン不安定化、分裂キナーゼ阻害）を正確に識別することは不可能である。そこで、我々は、緑色蛍光タンパク質タグ付きチューブリンレポーター細胞株を用いて、微小管の安定性を調べるTubulinTrackerアッセイを開発し、検証を行った。このアッセイとDNA染色を組み合わせることで、細胞周期を解析することができます。G2/M 期にある細胞の蓄積とチューブリン濃度の増加または減少を示す物質を、チューブリン毒物として分類した。その結果、既知のチューブリン毒を含むすべての物質が正しく分類された。さらに、微小管レベルに影響を与えないアノイゲンを含む化合物も正しく分類された。しかし、オーロラキナーゼ阻害剤のようなチューブリンの安定性に影響を与えないアニューゲンのMOAは特定できませんでした。そこで、我々はTubulinTrackerアッセイを用いて、生細胞内で微小管を安定化させる化合物と不安定化させる化合物を分類できることを明らかにしました。また、クラストゲンや変異原ではなく、アニューゲンとして分類することは、リスク評価に大きな影響を与えます。

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

NEUROTOXICOLOGY

Neurotoxicity of an Hepatitis B Virus (HBV) Transcript Inhibitor in 13-Week Rat and Monkey Studies

April D Lake, Kevin Holsapple, Tanya McDonnell, Joseph C Arezzo, Ricardo Ramirez ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 298–308, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac009>

Abstract ▲

B型肝炎ウイルスRNA転写阻害剤GS-8873の非臨床安全性プロルを、ラットおよびサル13週間毒性試験（8週間の回復期を含む）で評価した。Wistar Han系ラットには2, 6, 20, 60 mg/kg/day, Cynomolgus系サルには0.5, 1.5, 3, 6 mg/kg/dayで13週間経口投与し、ビヒクルまたはGS-8873を経口投与した。また、GS-8873に先駆けて発見された類似化合物のin vitroおよびin vivoスクリーニング結果より、13週間の毒性試験デザインが決定された。また、投与4週目と13週目に神経電気生理学的検査と神経行動学的検査を実施した結果、GS-8873の投与量と回復量は有意に減少した。その結果、神経行動学的な副作用は認められませんでした。高用量で投与4週後に有意な神経伝導速度の低下と潜伏時間の増加が認められた。13週目には、すべての投与量群において、対照群と比較して用量反応的にNCVの低下と潜伏時間の増加が悪化した。最終投与から8週間後に若干の回復が見られたが、ビヒクル対照レベルには至らなかった。ラットの脊髄および末梢神経では、対照群と比較して、全投与群で最小限の軸索変性が観察された。サル神経系の顕微鏡所見は観察されなかった。

神経電気生理学的所見により、いずれの動物種においても、観察された有害事象のレベルが決定できないため、安全性の観点から開発を中止した。ベンチマーク用量（BMD）モデリングを用いたレトロスペクティブリスク評価アプローチにより、no-observed-adverse effect levelsの代わりに13週NCV BMDL推定値（95%信頼区間の下限値）が提示された。最も適合度の高いモデルにより、ラット尾部およびサル腓骨神経におけるNCV BMDLは、それぞれ0.3 mg/kg/日と0.1 mg/kg/日で外挿された。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Cadmium Suppresses Bone Marrow Thrombopoietin Production and Impairs Megakaryocytopoiesis in Mice

Yifan Zhao, Yufan Zhang, Jinyi He, Yue Zhai, Guangrui Yang ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 309–322, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac010>

Abstract ▲

カドミウム（Cd）は、私たちの環境に存在する毒性の高い重金属の一つです。カドミウムが血小板の発生、すなわち巨核球形成に及ぼす影響については、いまだ解明されていない。本研究の目的は、Cdが巨核球造血に与える影響を調べることである。6–8週齢のC57BL/6（B6）マウスに10ppmのCdを飲料水経由またはコントロールで3ヶ月間投与し、その後の巨核球の造血を評価した。Cdを投与したマウスでは、血液中の血小板数が減少し、これは骨髓（BM）中の巨核球前駆細胞（MkP）および巨核球（MK）の数の減少と関連していた。機能解析の結果、Cd処理は骨髓におけるMkPの増殖と分化、およびMKの成熟を阻害しており、Cd処理が巨核球の造血を阻害していることが示唆された。興味深いことに、Cdを投与したマウスのBMにおける巨核球の造血障害は、MkPのアポトーシスの増加には起因しないことが判明した。さらに、in vitroでMkPを処理しても、その増殖や分化に影響を与えなかったことから、マウスのBMにおける巨核球増殖の阻害は、CdのMkPへの直接的な作用によるものではない可能性が高いことがわかった。一方、CdはBMのトロンボポエチン（TPO）産生を選択的に抑制し、MkPの細胞性骨髓球増殖症がん遺伝子シグナルを減少させたため、マウスのBMの巨核球増殖の阻害と血液中の血小板減少につながった可能性が考えられた。本研究は、これまで認識されていなかったカドミウムの造血器毒性を明らかにし、カドミウム毒性に関する現在の理解を広げるものと考えられる。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

Gut-Selective Design of Orally Administered Izencitinib (TD-1473) Limits Systemic Exposure and Effects of Janus Kinase Inhibition in Nonclinical Species

Rhiannon N Hardwick, Patrick Brassil, Ilaria Badagnani, Kimberly Perkins, Glenmar P Obedencio ...

Toxicological Sciences, Volume 186, Issue 2, April 2022, Pages 323–337, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac002>

Abstract ▲

炎症性腸疾患の治療薬として検討されている経口消化管選択的汎ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤 Izencitinib（TD-1473）は、全身への曝露およびJAK関連の安全性所見を最小限に抑えながら消化管で最適な効果が得られるよう設計されています。izencitinibの非臨床安全性は、ラットおよびイヌの反復投与試験、ラットおよびウサギの生殖・発生毒性試験で評価された。全身曝露量とJAK阻害能を比較し、薬理学的血漿濃度（1×血漿中平均濃度 [Cave]：JAK50%阻害濃度 [IC50] 比）以上での影響を判定しました。ラットおよびイヌにおいて、それぞれ1000 mg/kg/日および30 mg/kg/日のizencitinibは、臨床試験における最高用量（300 mg、クアケダイ、1日1回、健康なボランティアを対象とした第1相試験）における曝露量と比較して、非臨床：臨床全身における曲線下面積（AUC）に8倍の余裕があり、全身所見（すなわち赤血球／白血球変化）は最小で全身濃度（約1倍Cave：JAK IC50 ratio）は低値であった。イヌでは、全身性JAK阻害に特徴的な免疫抑制を引き起こすのに十分な全身投与が可能であったが、ヒトでの最高用量で観察された全身投与量と比較して高いAUCマージン（43×）が得られた。また、消化管および全身組織における有害事象は認められなかった。Izencitinibは、男性および女性の生殖機能に影響を与えなかった。Izencitinibは、ラット及びウサギにおいて、全身性JAK阻害剤で一般的に報告されている胚発生に影響を与えず、低い母体全身濃度（血漿中Cave：JAK IC50比、非臨床：臨床AUCマージン10～33×）及び無視できる胎児曝露量と一致した。

結論として、**izencitinib**の腸管選択的アプローチは、非臨床種において、薬理学的かつ臨床的に適切な全身曝露量において最小限の全身性所見をもたらし、全身性安全所見の低減における器官選択性の影響を強調するものであった。

[View article](#)

 [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 © 2022 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](#)

[LinkedIn](#)

Resources

[Authors](#)

[Librarians](#)

[Societies](#)

[Sponsors & Advertisers](#)

[Press & Media](#)

[Agents](#)

Explore

[Shop OUP Academic](#)

[Oxford Dictionaries](#)

[Epigeum](#)

[OUP Worldwide](#)

[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
[Accessibility](#)

[Cookie Policy](#)

[Privacy Policy](#)

[Legal Notice](#)

[Site Map](#)