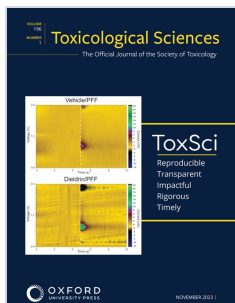


Browse issues

Year 2023

Issue Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 1–140

[Browse by volume](#)



Volume 196, Issue 1

November 2023

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#) [Next >](#)

Volume 196, Issue 1, November 2023

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

ADME characterization and PBK model development of 3 highly protein-bound UV filters through topical application

Hequn Li and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, **Pages 1–15**,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad081>

化学物質の安全性評価において、ヒトへの曝露量を推定することは極めて重要である。化学物質の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）過程を記述する曝露、生理学、化学的特性に関する情報を組み合わせた生理学的動態（PBK）モデルは、次世代のリスク評価において、試験化学物質の血漿中または組織中の最大濃度や濃度-時間曲線下面積などの内部曝露指標を計算するために使用することができる。この論文では、3種類のUVフィルター、特にメトキシ桂皮酸オクチル、オクトクリレン、4-メチルベンジリデンカンファールのPBKモデルの開発について示す。このモデルは、*in vitro*および/または*in silico*法から得られたデータに基づいて、ボトムアップ・モデリング手法でパラメータ化され、ヒト経皮薬物動態（PK）データに基づいて検証された。3種類のUVフィルターは、親油性が高く、タンパク質との結合親和性が高く、プラスチックなどに対する非特異的結合があるため、*in vitro*の試験系では「試験が困難」である。

本研究では、ヒトPKデータがない場合にPBKモデリングを用いて安全性を判断する際の信頼性を高めるため、有効なPBKモデル開発を保証するためのADMEデータの作成、解釈、パラメータ化における重要な検討事項を提示する。開発された3つの化学物質のPBKモデルは、経皮適用後の臨床PKデータの血漿中濃度プロファイルのシミュレーションに成功し、生成されたADMEデータと決定されたパラメータの信頼性を示した。また、本研究は、今後ADMEの特性を明らかにし、親油性およびタンパク質結合性の高い化学物質のPBKモデルを開発するための知見と教訓を提供するものである。

[View article](#)

In vitro inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licoisoflavone B from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC [Get access](#)

Luying Chen and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, **Pages 16–24**,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad079>

Glycyrrhiza uralensis Fisch. ex DCは、甘草の3薬局方の1種であり、栄養補助食品に広く使用されているが、特定のチトクロームP450（CYP）酵素を阻害する可能性がある。そのため、*c. uralensis*製剤を処方薬と一緒に摂取すると、薬物動態学的な薬物相互作用を引き起こす可能性がある。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9を阻害する1つの化合物（乾燥重量1.34 mg）が、250 gの乾燥根、茎葉、根茎から生物活性誘導分画を用いて単離された。ヒト肝ミクロソーム、組換え酵素、UHPLC-MS/MSベース アッセイを用いて、酵素動態と阻害メカニズムを決定した。リコイソフラボンBと同定されたこの化合物は、CYP2C8に対してIC₅₀値7.4±1μMの可逆的阻害作用を示し、CYP2C9に対してはIC₅₀値4.9±0.4μMの可逆的阻害作用を示した。酵素動態から、阻害機構は組換え型CYP2C8ではKi値7.0±0.7μMの競合型阻害、組換え型CYP2C9ではKi値1.2±0.2μMの混合型阻害であった。リコイソフラボンBは、不可逆的および可逆的メカニズムの組み合わせによりCYP2B6を中程度に阻害し、そのIC₅₀値は16.0±3.9μMであった。

of irreversible and reversible mechanisms with an IC_{50} value of $16.0 \pm 3.9 \mu M$.

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Comparison between endocrine activity assessed using ToxCast/Tox21 database and human plasma concentration of sunscreen active ingredients/UV filters

David O Onyango and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 25–37,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad082>

サンスクリーン製品は、紫外線（UV）フィルターで構成され、日光への暴露を減らすことで皮膚へのダメージを軽減するよう処方されている。UVフィルターの毒性と潜在的な内分泌かく乱作用（ED）に対する懸念が提起されている。ToxCast/Tox21プログラム、すなわちCompToxは、化学物質の有害結果経路、キーイベント、およびEDの可能性を特定する、化学物質のハイスループットin vitroスクリーニングデータベースである。ToxCast/Tox21データベースを用いて、一般的に使用されている6種類の有機UVフィルターであるオクチサレート、ホモサレート、オクトクリレン、オキシベンゾン、オクチノキサート、アボベンゾンが評価された。これらのUVフィルターは、これらのバイオアッセイにおいて低活性を示し、ほとんどの活性は細胞毒性バーストの範囲を超えて検出された。最も影響を受けた経路は、細胞周期と核内受容体経路であった。ほとんどの活性は肝臓と腎臓を用いたバイオアッセイで観察された。これらの有機フィルターとその代謝物は、エストロゲン受容体（ER）、アンドロゲン受容体（AR）、甲状腺受容体、ステロイド生成活性を測定するバイオアッセイで試験したところ、比較的弱いED活性を示した。オキシベンゾンを除き、内分泌アッセイにおけるすべての活性は、細胞毒性バーストよりも高い濃度で発生した。さらに、オキシベンゾンを除き、ヒトで測定された血漿中濃度（Cmax）は、ToxCast/Tox21アッセイで反応を示した生理活性（AC50/ACC）濃度より少なくとも100倍低かった。これらのデータは、弱いか無視できる内分泌活性を示すin vivoの動物／ヒト研究と一致している。まとめると、証拠の重み付け（weight-of-evidence）評価の一部として考慮し、測定された血漿中濃度と比較すると、この結果は、これらの有機UVフィルターがヒトに内在する生物学的活性および内分泌かく乱作用を含む毒性のリスクが低いことを示している。

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Identification of an adverse outcome pathway (AOP) for chemical-induced craniofacial anomalies using the transgenic zebrafish model

Shujie Liu and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 38–51,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad078>

頭蓋顔面異常は、世界的に最も頻度の高い先天異常の一つであり、多くの場合、遺伝的要因と医薬品や化学物質などの環境要因によって引き起こされる。有害結果経路（AOP）の同定は催奇形性を評価するための中心的な課題であるが、頭蓋顔面異常を引き起こすAOPは同定されていない。近年、ゼブラフィッシュは、スループットが高く、費用対効果が高く、催奇形性メカニズムを調べるための様々なツールが利用可能であることから、催奇形性を予測する新たなモデルとして注目されている。ここでは、ゼブラフィッシュのsox10-EGFPレポーター株を樹立し、頭蓋神経堤細胞（CNCC）を可視化し、頭蓋顔面異常のAOPを同定した。このトランスジェニック胚を、哺乳類で頭蓋顔面異常を引き起こすと報告されている催奇形物質に曝露したところ、受精後24時間で、CNCCの移動とそれに続く第一咽頭弓の形態形成が障害された。また、移動するCNCCの細胞増殖とアポトーシスが障害されていることもわかった。これはAOPの重要なイベントであろう。これらの結果から、我々のsox10-EGFPレポーター株は、発生初期から後期まで、頭蓋顔面骨格の異常を検出するための貴重なモデルとして役立つことが示唆された。この時期のCNCCの発生過程はゼブラフィッシュと哺乳類の間で高度に保存されていることから、我々の知見は哺乳類の頭蓋顔面発生に外挿することができ、ヒトの頭蓋顔面異常の予測に役立つと考えられる。

FEATURED

Analysis of reproducibility and robustness of a renal proximal tubule microphysiological system OrganoPlate 3-lane 40 for *in vitro* studies of drug transport and toxicity

FREE

Courtney Sakolish and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 52–70,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad080>

マイクロフィジオロジーシステムは、*in vitro*薬剤開発の新たな分野であり、その独立した評価は、広く採用され使用されるために重要である。本研究の第一の目的は、薬物輸送と毒性研究のための*in vitro*モデルとして、腎近位尿細管微小生理学的システムであるOrganoPlate 3-lane 40の再現性と頑健性を試験することであった。このマイクロ流体モデルを静的マルチウェル培養と比較し、数種類のヒト腎近位尿細管上皮細胞（RPTEC）を用いて試験した。このモデルは、様々な尿細管特異的タンパク質の機能的輸送、低分子（シスプラチン、テノホビル、ペルフルオロオクタン酸）対高分子（蛍光デキストラン、60–150 kDa）の上皮透過性、腎毒性のある異種物質に対する遺伝子発現応答という観点から特徴づけられた。マルチウェル培養と比較してOrganoPlate 3-lane 40が提供する利点は、断続的ではあるが培地フローが存在することと、他のマイクロ流体モデルと比較してスループットが向上していることである。しかしながら、OrganoPlate 3-lane 40モデルは、マルチウェルプレート培養条件と比較した場合、遺伝子発現または機能的輸送のいずれに関しても、限られた利点（例えば、MRPを介した輸送）しか提供しないように思われた。OrganoPlate 3-lane 40は、低分子の細胞内取り込みと直接的な毒性作用の研究には使用できるが、薬物輸送研究への有用性は限定的であろう。全体として、本研究は、従来のマルチウェル培養とマイクロ流体培養のOrganoPlate 3-lane 40におけるRPTECの機能について、洗練された実験プロトコールと包括的な比較データを提供するものであり、ヒト近位尿細管の*in vitro*モデルのエンドユーザーとなる見込みのある人々にとって貴重な情報となるであろう。

Immunotoxicity of *N*-butylbenzenesulfonamide: impacts on immune function in adult mice and developmentally exposed rats

[Get access](#)

Victor J Johnson and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 71–84,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad083>

N-ブチルベンゼンスルホンアミド (NBBS) は高生産量の可塑剤であり、環境とヒトの健康にとって懸念される新たな汚染物質である。NBBSへの暴露によるリスクと健康への影響を理解するため、NBBSが免疫系を調節する可能性を評価する研究が、成体暴露マウスと発育期暴露ラットで実施された。8週齢と9週齢の間から、0、313、625、1250、2500、5000ppmの濃度のNBBSを含む投与飼料をB6C3F1/N 雌マウスに28日間継続的に与えた。また、Harlan Sprague Dawley (Sprague Dawley SD) ラットに、0、250、500、および1000ppm濃度のNBBSを、妊娠6日目から出生後28日目まで、およびF1ラットでは11–14週齢まで、経時的に連続投与した。NBBS曝露後の雌成体マウスおよびF1ラットを用いて、自然免疫、体液性免疫、細胞媒介免疫の機能評価を行った。雌性マウスでは、NBBS投与はSRBCに対する抗体形成細胞 (AFC) 反応を抑制し、T細胞反応とナチュラルキラー (NK) 細胞活性はわずかに上昇した。発育期に暴露されたラットでは、NBBS処理に関連した免疫効果は性差に依存した。雄のF1ラットではNK細胞活性に正の傾向が見られたが、雌のF1ラットでは負の傾向が見られた。SRBCに対するAFC応答は雌性F1ラットで低下したが、雄性F1ラットでは低下しなかった。これらのデータは、NBBSの経口曝露が自然免疫応答と適応免疫応答の両方に免疫調節作用をもたらす可能性があることを示す証拠であり、これらの作用は動物種、性別、曝露期間 (発育期と成体) に依存するようである。

[View article](#)

Evaluation of neurotoxicity and the role of oxidative stress of cobalt nanoparticles, titanium dioxide nanoparticles, and multiwall carbon nanotubes in *Caenorhabditis elegans*

[Get access](#)

Cheng Chen and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 85–98,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad084>

Text

Graphical

日常生活においてナノ材料が広く使用されるようになり、その潜在的な神経毒性に対する懸念が高まっている。したがって、簡便で再現性のある評価システムを確立することが特に重要である。コバルトナノ粒子 (CoNPs)、二酸化チタンナノ粒子 (TiO₂-NPs)、多層カーボンナノチューブ (MWCNTs) を含む代表的なナノ材料を、その神経毒性と根本的なメカニズムの観点から比較した。0、25、50、75 μ /mlのこれらのナノ材料で、野生型およびトランスジェニック線虫 (*C. elegans*) の生存、運動行動、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性、活性酸素種産生、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ 4 (*cst-4*) 活性化を評価した。すべてのナノ材料は、線虫において酸化ストレスの不均衡を誘導し、生存率を低下させ、運動行動を損ない、AChEの活性を低下させた。興味深いことに、CoNPとMWCNTは*cst-4*を活性化したが、TiO₂-NPは活性化しなかった。活性酸素消去剤であるN-アセチル-L-システインは、CoNPsとMWCNTsに曝露した際の酸化ストレスと*cst-4*のアップレギュレーションを緩和し、運動行動を回復させた。MWCNTは最も深刻なダメージを引き起こし、CoNP、TiO₂-NPがそれに続いた。さらに、酸化ストレスとそれに続く*cst-4*の活性化が、ナノ材料による神経毒性に関与していた。本研究は、代表的なナノ材料の神経毒性とそのメカニズムを包括的に比較するものであり、線虫を実験モデル系として用いた環境汚染物質の有害性評価のモデルとなりうる。

Developmental exposure to the Parkinson's disease-associated organochlorine pesticide dieldrin alters dopamine neurotransmission in α -synuclein pre-formed fibril (PFF)-injected mice

Sierra L Boyd and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 99–111,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad086>

パーキンソン病 (PD) は世界中で最も急速に増加している神経疾患であり、その増加は加齢を上回り、最近工業化が進んだ地域で最も急速に発生していることから、環境因子の役割が示唆されている。疫学的研究、死後研究、メカニズム研究は、有機塩素系農薬ディルドリンを含む残留性有機汚染物質がPDのリスクを増加させることを示唆している。マウスでは、発育期のディルドリン暴露は、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) およびシヌクレイン障害に対する神経細胞の感受性を男性特異的に悪化させる。特に、 α -シヌクレイン (α -syn) 前形成線維 (PFF) モデルでは、曝露により線条体のドーパミン (DA) 代謝障害が増加し、チャレンジビーム上での運動障害が生じる。ここで我々は、DAハンドリングの変更が観察された変化に寄与しているという仮説を立て、このディルドリン/PFF 2回被曝モデルにおける小胞モノアミントランスポーター2 (VMAT2) の機能とDA放出を評価した。雌のC57BL/6マウスに、0.3 mg/kgのディルドリンまたは媒体を3日ごとに摂食させ、8週齢から開始し、繁殖、妊娠、授乳期を通じて継続した。独立した産仔の雄に、12週齢で α -syn PFFの片側脳内注射を行い、PFF注射4ヵ月後に小胞3H-DA取り込みアッセイと高速スキャンサイクリックボルタンメトリーを行った。ディルドリンは、PFFを注射した動物の線条体スライスにおいてDA放出の増加を誘導したが、VMAT2活性には変化がなかった。これらの結果は、発育期のディルドリン曝露が、シヌクレイン障害が誘発する線条体DA喪失に対する代償反応を増加させることを示唆している。これらの所見は、サイレント神経毒性と一致しており、ディルドリンへの発達期の曝露は、黒質線条体機能障害や変性の典型的なマーカーに観察可能な変化がないにもかかわらず、シヌクレイン障害に対する反応が増悪するように黒質線条体系をプライミングする。

A systems approach reveals species differences in hepatic stress response capacity

Giusy Russomanno and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 112–125,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad085>

新薬の前臨床試験の初期段階における予期せぬ毒性の発生を最小限に抑えるためには、前臨床試験動物種とヒトとの基本的な類似点と相違点を理解することが不可欠である。アセトアミノフェン（APAP）の肝障害に対する感受性の種差は、反応性代謝物であるN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）に生物活性化される薬物の割合の違いに関連している。我々は生理学的薬物動態モデリングを用いて、NAPQIの肝重量が同程度となるAPAPの経口投与量（マウスとラットでそれぞれ300 mg/kgと1000 mg/kg）を同定し、同等の化学的負荷条件下で肝組織の時間的応答を比較できるようにした。薬物動態学的および生化学的に同等のNAPQI被曝が確認されたにもかかわらず、血清バイオマーカーおよび組織病理学的解析の結果、マウスはラットよりも肝障害の程度が大きいたことが明らかになった。トランスクリプトーム解析とプロテオーム解析の結果、ラットの肝臓ではストレス応答経路（Nrf2酸化ストレス応答やオートファジーを含む）がより強く活性化されていることが明らかになり、同等の化学的影響に対してより強固な転写適応が認められた。また、これらの経路の構成要素は、マウスやヒトと比較して、ラットの肝臓ではより高い基礎レベルで発現していることがわかった。我々の発見は、肝毒性に対する感受性に差がある動物種を理解するためのシステム・アプローチを例証するものである。マルチオミクス解析の結果、ラットはマウスやヒトよりも肝ストレス反応の基礎的・適応的能力が高いことが示され、反応性代謝産物形成に関連する新薬候補の安全性試験において、種の選択やヒトへの移植に重要な示唆を与えた。

FEATURED

An integrated approach for early *in vitro* seizure prediction utilizing hiPSC neurons and human ion channel assays FREE

Kimberly Rockley and others

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 126–140,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad087>

薬物開発において、発作性障害は依然として重要な頓挫の原因である。幹細胞生物学の進歩と、発作におけるイオンチャネルの役割の理解の深まりは、スクリーニングにおける新しいパラダイムの機会を提供する。我々は、14のイオンチャネル

(Nav1.1、Nav1.2、Nav1.6、Kv7.2/7.3、Kv7.3/7.5、Kv1.1、Kv4.2、KCa4.1、Kv2.1、Kv3.1、KCa1.1、GABA $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 、ニコチン $\alpha 4 \beta 2$ 、NMDA 1/2A)。これらは、遺伝学的／薬理学的研究における発作との関連に基づいて選択された。14の化合物が発作パネルに対して少なくとも1つの「ヒット」を示し、11の化合物が2つ以上のイオンチャネルを阻害した。次に、微小電極アレイ (MEA) を用いて、ヒト多能性幹細胞ニューロンを用いて、15化合物の電気シグナルへの影響を評価した。中枢神経系に作用する治療薬 (アモキサピン、ブプロピオン、クロルプロマジン、クロザピン、ジフェンヒドラミン、パロキセチン、クエチアピン) はすべて、ネットワークバーストの頻度や持続時間など、発作を示す主要なパラメータの電気活動に特徴的な変化を引き起こした。GABA拮抗薬のピクロトキシンはすべてのパラメーターを増加させたが、抗生物質のアモキシシリンとエノキサシンはわずかな変化しか示さなかった。陰性対照としてアセトアミノフェンを加えたが、いずれのパラメータにも変化はみられなかった。全体として、プロ発作性化合物はイオンチャネル／MEAパネルにおいて明確なフィンガープリントを示した。これらの研究は、早期発作予測のための統合的 *in vitro* アプローチの潜在的有用性を強調するものであり、メカニズム的な情報を提供し、開発初期における最適な薬剤設計をサポートし、時間とリソースを節約するものである。

[Front Matter](#)[Table of Contents](#)[All issues](#)

DeepL translation/ AEIC trial