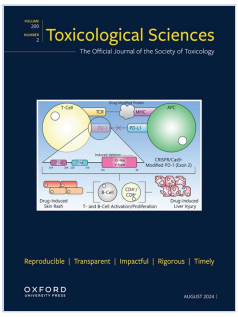
Browse issues

Year 2024

Issue Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 213–413

Browse by volume



Volume 200, Issue 2
August 2024
Cover image

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

< Previous

Volume 200, Issue 2, August 2024

CONTEMPORARY REVIEW

Effects of PFAS on human liver transporters: implications for health outcomes FREE

Ena Vujic and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 213–227,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae061

パーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) は、様々な消費者および工業製品の生産に使用される残留性有機汚染物質として、過去UR年間に国際的に認識されるようになった。研究努力は、歴史的に使用されてきたPFASおよび新たに製造されたPFASがヒトの健康に及ぼすリスクを評価し続けている。多くの研究が、ヒト肝臓に対するPFASの毒性作用および成人における血清コレステロール濃度の増加を報告している。「永遠の化学物質」とも呼ばれるPFASの主な懸念は、肝臓および腎臓に蓄積し、血清中に残留することである。

DeepL Translator/ AEIC trial

ヒトにおけるそれらの体内動態および排泄に関与するメカニズムはほとんど理解されていない。PFASおよび他の生体異物の体内動態に関連する肝トランスポーターとPFASの相互作用をよりよく理解することは、ヒトの健康への影響および開発中の化合物のリスク評価に向けたガイドの取り組みに関するメカニズムの洞察を提供する可能性がある。本レビューでは、PFASと特定の肝トランスポーター間の新たな関係(例えば、基質、阻害剤、遺伝子発現のモジュレーター)に関する文献の現状を要約する。病理および疫学的知見との関連を明らかにするPFASに対する肝細胞の適応および毒性学的応答に焦点を当てる。証拠は、PFASまたは他の生体異物体内動態において重要な役割を果たす肝細胞トランスポーターの発現および機能に対するそれらの影響を決定するために、PFASの分子ランドスケープの理解を改善する必要があることを示唆する。ここから、これらの変化が実証されたヒトの健康アウトカムにおいてどのような役割を持つかを評価することができる。

View article Supplementary data

FORUM

The dose disrupts the pathway: application of Paracelsus principle to mechanistic toxicology

Get access

Alexander Suvorov

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 228–234, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae059

おそらく最も有名な毒性学の原則は、16世紀にパラケルススによって定式化された「用量が毒を作る」である。パラケルススの原則を機序毒性学に適用することは困難であろう。なぜなら、1つの化合物が異なる用量で多くの分子経路に影響を与え、その用量反応関係は異なり、しばしば非線形であるからである。その結果、環境および職業性化合物のメカニズム研究の多くは、特定の分子経路の破壊を示す明確なシグナルを確認する必要性から、高用量の生体異物を使用している。

Deepl Translation/AEC trial

このアプローチは、同じ生体異物がヒトの曝露に関連するはるかに低い用量で異なる分子メカニズムに影響を与える可能性を無視している。簡単で簡潔な指針で機序毒性学を修正するために、パラケルススの「用量は経路を破壊する」という文字と精神に従うことを提案する。この声明を正当化するには、多くの環境および職業性生体異物が広範な分子カスケードに影響を与えること、ほとんどの分子経路が化学物質曝露に感受性であること、異なる分子経路が異なる用量の化合物に感受性であることなどの観察が含まれる。この声明は、実験計画、メカニズム仮説の比較分析、毒性学的研究の質の評価、リスク評価など、さまざまな毒性学的応用における有用なガイダンスおよび教育ツールになることを提案する。

View article

RESEARCH BRIEF

Microplastic presence in dog and human testis and its potential association with sperm count and weights of testis and epididymis

Get access

Chelin Jamie Hu and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 235–240,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae060

マイクロプラスチックやナノプラスチックが広く存在していることから、ヒト生殖器系への影響が懸念されている。ヒト生殖器系のマイクロプラスチックと精子の質への影響に関するデータは限られている。本研究の目的は、イヌとヒトの精巣におけるマイクロプラスチックの分布と組成を定量化し、精子数、精巣および精巣上体の重量との関連を調べることである。

DeepL Translation/ AEIC trial

高感度熱分解ガスクロマトグラフィー/質量分析を用いて、イヌ47匹、ヒト23匹の精巣における12種類のマイクロプラスチックを定量化した。イヌの生殖器重量と精子数に関するデータを収集した。マイクロプラスチックと生殖機能との関連を調べるために、記述分析、相関分析および多変量線形回帰分析を含む統計解析を適用した。本研究の結果、イヌおよびヒトのすべての精巣にマイクロプラスチックが存在し、有意な個体間変動が認められた。平均総マイクロプラスチック濃度はイヌで122.63 μg/g,ヒトで328.44 μg/gであった。ヒトとイヌは主要なポリマーの割合が比較的類似しており、PEが優勢であった。さらに、PVC, PETなど特定のポリマーと精巣の標準化重量との間に負の相関が認められた。これらの知見は、イヌとヒトの精巣の両方の雄生殖系におけるマイクロプラスチックの広範な存在を強調し、雄の生殖能力に影響を及ぼす可能性がある。

View article Supplementary data

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Evaluating the impact of anatomical and physiological variability on human equivalent doses using PBPK models

Get access

Celia M Schacht and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 241–264,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae067

ヒトの解剖学的および生理学的変動性に対処することは、化学物質のヒト健康リスク評価の重要な要素である。専門家は、確率論的化学物質リスク評価パラダイムを推奨している。このパラダイムでは、異なるヒトにおける特定の物質の薬物動態学的挙動の変動を含む、不確実性および変動性の様々な原因を説明するために、分布調整係数が使用される。実際には、調整係数およびヒト等価用量 HEの分布形式に関する便利な仮定がしばしば使用される。

DeepL Translation/ AEC trial

組織容積や血流などのパラメータも同様に、これらの形式との整合性について経験的データを評価することなく、対数正規分布または正規分布であると仮定されることが多い。本研究では、不確実性と変動性を組み込んだジクロロメタン (DCM) およびクロロホルムの生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを使用して線量外挿を行い、外挿に関連するHEDがほぼ対数正規であるかどうか、およびモデルパラメータを表すために選択された基礎となる分布形状にどのように依存するかを明らかにした。PBPKモデルパラメータの不確実性と変動性は、様々な分布タイプから値を無作為に引き出すことによって説明した。次に、逆線量測定を行い、サンプルパラメータの各セットの動物の出発点に基づいてHEDを計算した。HEDの対応するサンプルを試験し、入力パラメータ分布が中心傾向、極端なパーセンタイル、および対数正規性への適合度に及ぼす影響を明らかにした。本研究は、ヒトの変動性の測定可能な属性をより慎重に考慮すべきであること、およびパラメータ分布形状に関する一般化された仮定がHEDの極端なパーセンタイルの不正確な推定につながる可能性があることを示している。

View article Supplementary data

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

Effects of combustible cigarettes and heated tobacco products on immune cell–driven inflammation in chronic obstructive respiratory diseases Get access

Nikolina Kastratovic and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 265–276, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae068

Deepl Translation/AEIC trial

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の進行に対する加熱タバコ製品 (HTP) の長期的な影響は不明であるため、COPDマウスモデルを用いて、HTPまたは可燃性タバコ (CC) に曝露された動物の肺における免疫細胞依存性の病理学的変化を比較した。また、免疫細胞による慢性閉塞性呼吸器疾患に罹患したCCおよびHTP使用者の血液中に存在する免疫細胞の細胞内染色とフローサイトメトリー分析を行った。CCはCOPDマウスの肺に浸潤した好中球およびマクロファージにおけるNLRP3インフラマソーム依存性の炎症性サイトカイン産生を促進し、細胞傷害性Th1, Th2, Th17リンパ球の流入を増加させた。同様に、CCはCOPD患者の循環白血球における炎症性表現型の生成を促進した。CCとは逆に、HTPはCOPDマウスの炎症性肺において免疫抑制性、IL-10産生性、FoxP3発現T, NK, NKT細胞の拡大を促進した。CCと比較して、HTPは肺に浸潤した免疫細胞における炎症性サイトカインの合成を促進する能力が弱かった。CC使用者と比較して、HTP使用者の血中では炎症性好中球、単球、Th1, Th2, Th17リンパ球の数が有意に少なく、CCとHTPが免疫細胞の表現型と機能に及ぼす影響が異なることが示された。

View article

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Cross study analyses of SEND data: toxicity profile classification

Mark A Carfagna and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 277–286,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae072

Deepl Translation/ABC trial

SEND毒性データの変換、調和、および分析プラットフォームは、複数の研究からのデータを使用して、意図した標的、動物種、および投与期間に関連する独自の知見の特定を改善するために作成された。データ分析のための標準化されたデジタルフォーマットの欠如は、in vivo毒性試験の大規模な分析を妨げていた。CDISC SEND標準は、異なる研究所によって実施された複数の研究からのデータの分析を可能にする。本研究では、データを分析し、毒性試験のクロススタディ分析を自動化する方法について説明する。クロススタディ分析は、実施されたすべての研究における単一化合物の毒性プロファイルを理解するため、および/または同じ薬理学的標的を意図した複数の化合物のオンターゲット毒性とオフターゲット毒性を評価するために使用できる。本研究では、数値的およびカテゴリー的SENDデータの両方のクロススタディ分析を可能にするためのデータ調和/変換戦略の開発を行った。BioCelateデータベースからの2つの非同定SENDデータセットを分析に使用した。主要な臓器系の毒性プロファイルは、SENDドメインを使用して肝臓、腎臓、男性生殖器、内分泌系、および造血系について開発された。組み込みのユーザー定義スコアリングシステムを備えたクロススタディ分析ダッシュボードは、臓器系レベルでデータを評価し、個々の動物データにドリルダウンするための可視化を含むカスタム分析のために作成された。このデータ分析は、科学者がSENDを使用して複数の研究間で毒性プロファイルを比較するためのツールを提供する。同じ薬理学的標的を意図した2つの異なる化合物のクロススタディ分析が記述され、分析は肝臓、腎臓、および造血系に対する潜在的な標的上の効果を示している。

View article Supplementary data

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Single-cell insights into mouse testicular toxicity under peripubertal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate Get access

Yongning Li and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 287–298, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae064

Deepl Translation AEC trial

雄の生殖能は正常な思春期発達に依存する。フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)(DEHP)は強力な抗アンドロゲン化学物質であり、思春期前後のDEHP曝露は発達中の雄生殖系、特に精巣に損傷を与える可能性がある。しかし、精巣毒性につながるDEHPの影響を受ける特異的な細胞標的と分化過程は、十分に明らかにされていない。ここでは、DEHP曝露後の思春期マウス精巣の単一細胞トランスクリプトームプロファイルを初めて提示した。実験を実施するために、3週齢の雄マウスの2群(各n=8)に、それぞれ0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩または100 mg/kg体重のDEHPを生後21~48日から毎日経口投与した。単一細胞RNA配列決定を用いて、合計31の異なる細胞集団が同定され、特にセルトリ細胞とライディッヒ細胞がDEHPの重要な標的として出現した。DEHP曝露は、成熟セルトリマーカー(SoxWおよびAr)を発現するセルトリ細胞クラスターの割合を有意に減少させ、胎児ライディッヒ細胞におけるテストステロン合成遺伝子の発現を選択的に減少させた。細胞間相互作用解析により、セルトリ細胞1(SCs1)、ライディッヒ細胞1(LCs1)および間質マクロファージにおける相互作用数の変化を観察し、これらのクラスターにおけるInha, Fyn, camkおよびApoeなどの細胞特異的リガンド遺伝子発現も同定した。補完的in vitroアッセイにより、DEHPがセルトリ細胞接着および細胞間コミュニケーションに関連する遺伝子の発現を直接減少させることが確認された。結論として、思春期前後のDEHP曝露は成熟セルトリ細胞数を減少させ、成熟ライディッヒ細胞よりも胎児ライディッヒ細胞におけるテストステロン合成遺伝子に影響を与えることにより、精巣のステロイド産生を阻害する可能性がある。

DeepL Translation of AEC trial

View article Supplementary data

FEATURED

Effects of ozone exposure on lung injury, inflammation, and oxidative stress in a murine model of nonpneumonic endotoxemia FREE

Jared Radbel and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 299–311,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae062

最近の研究は、環境レベルのオゾンへの曝露が、敗血症を伴うヒトで発症する急性肺損傷 (ALI) の重症型である急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 発症の危険因子であることを同定した。本研究の目的は、ALIのマウスモデルを開発し、ARDS発症に対するオゾン曝露の影響を機構的に調査することであった。マウスをオゾン(0.8 ppm, 3時間)または空気コントロールに曝露し、24時間後にリポ多糖類 (LPS) またはPBSを3 mg/kg静脈内投与した。オゾン+LPSへの曝露は肺胞過形成を引き起こした;アルブミン、IgM,リン脂質のBAL濃度の上昇、サーファクタント蛋白質Dおよび糖化最終産物の可溶性受容体を含む炎症性メディエーターも、酸化およびニトロソ化ストレスのマーカーとともにBALで検出された。オゾン+LPSの投与は肺の好中球と抗炎症性マクロファージを増加させたが、炎症性マクロファージには影響しなかった。逆に、オゾン+LPS投与後、常在肺胞マクロファージ数は減少した。しかし、これらの細胞によるNos2, Arg1, Cxcl1, Cxcl2, Ccl2の発現は増加し、活性化されていることが示された。これらの知見は、オゾンが肺をエンドトキシンに反応するように感作し、ALI,酸化ストレス、および肺炎症の悪化をもたらすことを示し、オゾン曝露とARDS発症の疫学的関連を支持する。

View article Supplementary data

DeepL Translation/AEIC trial

PFAS and their association with the increased risk of cardiovascular disease in postmenopausal women

Alicia Arredondo Eve and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 312–323,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae065

心血管疾患 (CVD) は世界的に主要な死因の1つである。不健康なライフスタイル(喫煙、肥満、運動不足)や遺伝などの伝統的なリスク因子に加えて、持続性の環境汚染物質を含む一般的な環境曝露もCVDリスクに影響する可能性がある。パーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) は、家庭用の消費者および工業製品に使用される高度にフッ素化された化学物質のクラスであり、何年も環境中に残留することが知られており、現在、心血管系および生殖系の干渉を含む女性の内分泌攪乱および関連転帰に関連する健康上の懸念を引き起こしている。閉経後女性では、PFAS排泄に重要な月経の停止により、閉経前女性よりも高いPFASレベルが観察される。これらの知見のために、著者らが以前に確立したCVD研究から、閉経後女性におけるペルフルオロオクタン酸 (PFOA)、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、およびペルフルオロブタンスルホン酸の間の関連性を検討した。機械学習アプローチにより支援されたタンデム質量分析を伴う液体クロマトグラフィー、および血清代謝産物と蛋白質の検出と定量を用いた。本研究では、PFOSは冠動脈疾患の良好な予測因子であり、PFOAは冠動脈微小血管疾患の中間予測因子であり得ることを示す。また、本研究におけるPFASレベルは炎症関連蛋白質と有意に関連することを見出した。我々の知見は、この集団におけるPFAS誘導CVDリスクの根底にある潜在的機序に新たな洞察を提供する可能性がある。

本研究は、PFOAおよびPFOSへの曝露が閉経後女性における心血管疾患リスクの増加と関連することを示す。PFOSおよびPFOAレベルは炎症に関連するアミノ酸および蛋白質と相関する。これらの循環バイオマーカーはCVDの病因に寄与しており、この集団におけるPFAS曝露と心血管イベントのリスク増加との機序的関連性を示唆する可能性がある。

DeepL Translation AEIC trial

View article Supplementary data

Steatotic liver disease induced by TCPOBOP-activated hepatic constitutive androstane receptor: primary and secondary gene responses with links to disease progression Get access

Ravi Sonkar and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 324–345,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae057

View article Supplementary data

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Regulation of hepatic xenosensor function by HNF4alpha Get access

Manasi Kotulkar and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 346–356,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae069

構成的アンドロスタン受容体 (CAR)、プレグナンX受容体 (PXR)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α (PPARα) などの核内受容体、およびアリール炭化水素受容体 (AhR) などの核内受容体型活性を有する転写因子は生体異物センサーとして機能する。肝細胞核因子4α (HNF4α) は高度に保存された肝機能に必須のオーファン核内受容体である。HNF4αがこれら4つの主要な生体異物センサーの機能に必須であるという仮説を検証した。野生型 (WT) および肝細胞特異的Hnf4a null (HNF4α-KO) マウスをマウス特異的活性化因子AhR (TCDD 30 g/kg) CAR (TCPOBOP 2.5 g/g)、PXR, (PCN、100 g/g) PPARα (WY-14643、1 mg/kg) で処理した。血液および肝組織試料を採取し、受容体活性化を検討した。

DeepL Translation/AEIC trial

TCDD (AhRアゴニスト) 処理はWTおよびHNF4α-KOマウスのいずれにおいても肝体重比 (LW/BW) に影響を及ぼさなかった。さらに、TCDDはWTおよびHNF4α-KOマウスの両方においてAhRを活性化し、これはAhR標的遺伝子の発現増加によって確認された。TCPOBOP (CARアゴニスト) はWTマウスにおいてLW/BW比およびCAR標的遺伝子の発現を有意に増加させたが、HNF4α-KOマウスでは増加させなかった。PCN (マウスPXRアゴニスト) はWTおよびHNF4α-KOマウスにおいてLW/BW比を有意に増加させたが、HNF4α-KOマウスにおいてPXR標的遺伝子を誘導することはできなかった。WY-14643 (PPARαアゴニスト) はWTマウスにおいてLW/BW比およびPPARα標的遺伝子の発現を増加させたが、HNF4α-KOマウスにおいては増加させなかった。これらの結果から、HNF4α-KOマウスでは、AhRではなくCAR, PXR, PPARαの機能が障害されていることが示唆された。これらの結果から、HNF4αの機能は、毒性反応に重要な肝ゼノセンサーの活性化に重要であることが示された。

View article

NEUROTOXICOLOGY

Ferrostatin-1 mitigates cellular damage in a ferroptosis-like environment in *Caenorhabditis elegans*

Get access

Melisa R Ferreyra and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 357–368,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae066

鉄 (Fe) は生物学的に最も豊富な遷移金属であるが、Fe2として蓄積すると毒性が高く、不安定なFeプールを形成し、フェントン反応を促進する。この酸化的シナリオはフェロプトシスと呼ばれるカスパーゼ非依存性のプログラム細胞死をもたらし、以下のプロセスが起こる: (i) Fe2過負荷、(ii) グルタチオンペルオキシダーゼ4不活性化、(iii) 脂質過酸化、(iv) グルタチオン枯渇。

DeepL Translation / AEC trial

本研究は、Caenorhabditis elegansにおけるフェロプトシス誘導に対するFe2+投与の影響を評価することを目的とした。Fe2+過負荷時のドーパミン作動性ニューロンにおける死亡率の上昇、脂質過酸化の増加、グルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下、および形態学的損傷を示した。フェロスタチン‐1 (250 μM) による脂質過酸化レベルでの薬理学的介入は損傷を軽減し、生化学的パラメータを基礎レベルに戻し、この治療アプローチの可能性を明らかにした。最後に、パーキンソン病背景におけるフェロプトシスとドーパミンの関係を評価するために、チェリー標識ドーパミン作動性ニューロンにおいてα‐シヌクレイン蛋白質を過剰発現するUA44線虫株を評価した。野生型動物において、Fe2+投与は生化学的およびドーパミン作動性形態学的パラメータの同様の変化と関連して致死率を低下させることを示した。これらの実験は、Fe2+過負荷の生理学的、生化学的および形態学的結果を緩和する薬理学的アプローチの有効性に関するメカニズムに基づく証拠を提供する。同時に、これらはパーキンソン病表現型における遺伝的背景とドーパミン伝達に起因する複合効果の影響に関する更なる研究を奨励する。

View article

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Drug-induced impairment of mitochondrial fatty acid oxidation and steatosis: assessment of causal relationship with 45 pharmaceuticals Get access

Nelly Buron and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 369–381, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae055

Deepl Translation/AEC trial

薬剤性肝障害 (DILI) は製薬企業にとって大きな問題であり、市販医薬品のブラックボックス警告や市場からの医薬品回収の潜在的原因となっている。肝臓における脂質蓄積は脂肪症とも呼ばれ、ミトコンドリア脂肪酸酸化障害 (mtFAO) に続発する可能性がある。しかし、薬剤性mtFAO阻害と患者における脂肪症の発生との間の全体的な因果関係は、多くの医薬品でまだ確立されていない。そこで、32種の脂肪生成薬と13種の非脂肪生成薬について、単離したマウス肝ミトコンドリアにおけるmtFAO阻害能を試験した。この目的のために、ミトコンドリア呼吸をパルミトイル-L-カルニチン、パルミトイル-CoA+L-カルニチン、またはオクタノイル-L-カルニチンで測定した。このmtFAOトリパラメトリックアッセイは、88%以上の感度と正の予測値で患者における脂肪症の発生を予測することができた。薬物誘発性mtFAO障害のメカニズムに関するさらなる情報を得るために、ミトコンドリア呼吸をリンゴ酸/グルタミン酸またはコハク酸でも測定した。ジクロフェナク、メトトレキサート、およびトログリタゾンのような薬物は、ミトコンドリア呼吸鎖の障害に続発するmtFAOを阻害したが、デキサメタゾン、オランザピン、およびジドブジンはmtFAOを直接障害するようであった。ミトコンドリア膨張、膜貫通電位、および活性酸素種の産生も、すべての化合物について評価した。脂肪生成薬アミオダロン、ケトコナゾール、ロバスタチン、およびトレミフェンのみが、これら3つのミトコンドリアパラメータすべてを変化させた。結論として、我々のトリパラメトリックmtFAOアッセイは、患者の脂肪変性の発生を予測するのに有用である可能性がある。また、このアッセイと他のミトコンドリアパラメータの組み合わせは、薬物誘発性mtFAO阻害のメカニズムをよりよく理解するのに役立つ可能性がある。

DeepL Translation of AEC trial

View article Supplementary data

The use of PD-1 functional knockout rats to study idiosyncratic adverse reactions to nevirapine

Get access

Tiffany Cho and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 382–393,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae058

特異体質性薬物反応 (IDR) は、重大な患者の罹患率/死亡率と関連しており、薬剤開発においてかなりの薬剤候補の減少につながる。その特異体質性はIDRの研究を困難にする。特に、ネビラピンは重篤な皮膚発疹および肝障害の比較的高いリスクと関連している。我々は以前、ネビラピンが雌のBrown Norwayラットにおいて同様の皮膚発疹を引き起こすが、これらの動物は重大な肝障害を発症しないことを見出した。プログラム細胞死蛋白質-1 (PD-1) は免疫寛容に関与する免疫チェックポイントであり、抗PD-1抗体は癌の治療に使用されている。しかし、それらは併用薬物によって引き起こされる肝障害のリスクを増加させる。我々はPD-1 ?/?マウスが薬物誘発性肝障害に対してより感受性であることを見出したが、PD-1 ?/?マウスは全ての薬物に対して良いモデルではない。特に、これらのマウスはネビラピンで治療しても皮膚発疹を発症しないが、少なくとも部分的には、発疹の原因となる反応性代謝物を形成するスルホトランスフェラーゼが皮膚に存在しないためである。したがって、我々はPD-1のリガンド結合ドメインを切除したPD-1変異体 (PD-1m/m) ラットを開発し、ネビラピンがこれらの動物においてより重篤な皮膚発疹を引き起こすかどうかを試験した。PD-1m/mラットは、Brown Norwayラットよりも皮膚発疹の発生率が低いSprague Dawley背景に基づいた。PD-1m/m群ではPD-1 ?/?群よりも重度の肝障害が認められたが、皮膚発疹は認められなかった。機能的ノックアウトはIDRのメカニズムを研究するためのユニークなツールである。

View article Supplementary data

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

Comparative toxicological assessment of 2 bisphenols using a systems approach: evaluation of the behavioral and transcriptomic responses of *Danio rerio* to bisphenol A and tetrabromobisphenol A

Michael G Morash and others

DeepL Translation AEIC trial

https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae063

ゼブラフィッシュ（Danio rerio）は、化学物質のリスク評価における新しいアプローチ法（NAM）の重要な構成要素になりつつある。全生物in vitro NAMとして、ゼブラフィッシュモデルは、トキシコキネティックおよびトキシコダイナミック能力を含め、個々の細胞株試験よりも大きな利点を提供する。 トランスクリプトームアプローチは、先端的なエンドポイントと観察不可能な有害な結果の両方について作用機序の洞察を可能にするだけでなく、より低濃度の環境関連濃度によって誘発される遺伝子発現の変化も可能にする。本研究では、同じ構造骨格を持つ2つの化学物質、内分泌撹乱化学物質ビスフェノールAとテトラブロモビスフェノールAのサブフェノタイプ濃度による行動変化とトランスクリプトーム変化を評価するために、ゼブラフィッシュの幼生モデルを用いた。 行動毒性を評価した後、トランスクリプトーム・アプローチを用いて、これまでに報告された表現型に関連する分子経路を同定した。また、遺伝子発現変化を連続系としてモデル化することで、各化学物質のトランスクリプトーム上の出発点を決定した。 これにより、ヒトの健康や環境に対するリスクをより高い信頼性で決定するための試験と評価の統合的アプローチにおいて、細胞ベースの確認試験でこれを調査することができる。 この論文は、構造的に関連する化学物質への暴露による生理学的および神経毒性影響を評価するために、多面的なアプローチを用いることの効果を示している。 表現型による影響とトランスクリプトームによる結果を比較することで、関連するビスフェノール類の毒性を区別し、特徴づけ、ランク付けすることができた。

DeepL Translation AEC trial

View article Supplementary data

FEATURED

The association between histopathologic effects and liver weight changes induced in mice and rats by chemical exposures: an analysis of the data from Toxicity Reference Database (ToxRefDB) FREE

Roman Mezencev and others

Toxicological Sciences, Volume 200, Issue 2, August 2024, Pages 404–413,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae056

絶対的（ALW）および相対的（RLW）肝重量変化は、反復投与げっ歯類毒性試験における高感度エンドポイントであり、その変化は、ベンチマーク用量反応モデリング（BMD）アプローチを用いて、肝毒性化学物質によって誘発される健康影響の定量的評価にしばしば用いられる。 化学物質曝露に生物学的に関連する肝臓重量の変化を見つけるために、Toxicity Reference Database（ToxRefDB）から肝臓重量の変化と関連する肝臓病理組織学的所見について入手可能なすべてのデータを評価した。 273の化学物質に関する389のマウスおよびラットの亜慢性試験を解析した結果、肝組織病理学的変化のある群とない群との間で、治療に関連したALWおよびRLWの変化に有意差が認められた。さらに、化学療法によって誘発されたALWとRLWの変化は、病理組織学的所見の有無を予測し、BMDのモデル化と毒性値の導出に生物学的に関連する肝臓重量の変化の選択に役立つことを示した。

View article Supplementary data

Front Matter Table of Contents

All issues

DeepL Translation AEIC trial