

Browse issues

Year

2024

Issue

Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 1–157

[Browse by volume](#)



Volume 201, Issue 1

September 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

[Next >](#)

Volume 201, Issue 1, September 2024

CARCINOGENESIS

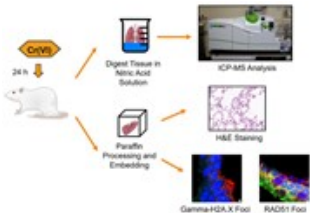
Acute particulate hexavalent chromium exposure induces DNA double-strand breaks and activates homologous recombination repair in rat lung tissue

[Get access](#)

Haiyan Lu and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 1–13,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae076>



Text

Graphical

六価クロム[Cr(VI)]はヒトの肺発癌物質として確立されているが、その発癌メカニズムは十分に理解されていない。肺がんの特徴である染色体の不安定性は、六価クロムが誘発する肺がんの主な原因と考えられている。修復されないDNA二本鎖切断が根本的な原因であり、相同組換え修復は、六価クロムによって誘発されるDNA切断が染色体不安定性を引き起こすのを防ぐ主要なメカニズムである。細胞培養研究では、六価クロムの急性暴露がDNA二本鎖切断を引き起こし、相同組換え修復活性を増加させることが示されている。しかし、六価クロムが誘発するDNA切断と修復の影響は、細胞培養研究でのみ報告されている。そこでわれわれは、六価クロムの急性暴露が、ラットの肺における切断と相同組換え修復を誘発するかどうかを調べた。雌雄のWistarラットを、生理食塩水中のクロム酸亜鉛粒子または生理食塩水単独に口腔咽頭吸引により急性暴露した。この曝露経路では、肺の各葉でクロムの濃度が上昇した。その結果、六価クロムは濃度依存的にDNAの二本鎖切断を誘発し、雌は雄よりも感受性が高く、相同組換え修復は雌雄で同程度のレベルで誘発されることがわかった。したがって、これらのデータは、細胞培養で発見されたこの駆動メカニズムが、実際に生体内の肺組織にも適用されることを示している。

[View article](#)

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

A computational framework to in silico screen for drug-induced hepatocellular toxicity [Get access](#)

Yueshan Zhao and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 14–25,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae078>

薬剤性肝障害（DILI）は、急性肝不全の最も一般的な引き金であり、医薬品開発における頓挫の主な原因である。本研究では、げっ歯類モデルとヒト初代肝細胞の両方から得られた治療後のトランスクリプトームデータを統合することにより、薬剤誘発性肝細胞毒性（INSIGHT）をスクリーニングするインシリコフレームワークを開発した。まず、123化合物についてelastic net正則化を用いたロジスティック回帰を用いて早期予測モデルを構築し、薬剤誘発性肝毒性をスクリーニングできるINSIGHTフレームワークを確立した。INSIGHTによって同定された235のシグネチャー遺伝子は、代謝、胆汁酸合成、ストレス応答経路に関与していた。INSIGHTを185の化合物で処理された独立したトランスクリプトームデータセットに適用すると、ゾキサゾラミンやエメチンを含む27の化合物が高いDILIリスクを示すことが予測された。さらに細胞画像データと統合した結果、DILIリスクの高い予測化合物は、小胞体とミトコンドリアにおける異常な形態学的変化を誘発することが明らかになった。治療によって誘発されたトランスクリプトーム変化のクラスターリング解析により、これらの化合物によって誘発される明確なDILIメカニズムが明らかになった。本研究は、長期的な肝障害のメカニズム解明とDILIリスクの将来的予測のための計算機的枠組みを提示するものである。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture alters serum cytokine levels and inflammatory markers in the F1 mouse ovary [Get access](#)

Endia J Fletcher and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 26–37,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae084>

フタル酸エステルは可塑剤や溶剤として消費者製品に使用されている。しかし、フタル酸エステル混合物への出生前曝露が子孫の生殖健康にどのような影響を及ぼすのか、そのメカニズムは不明である。

そこで本研究では、環境に関連したフタル酸エステル混合物への出生前曝露がF1卵巢組織における炎症を促進するという仮説を検証した。妊娠中のCD-1母体に媒体対照（コーン油）またはフタル酸エステル混合物（200ffg/kg/d、200ffg/kg/d、200mg/kg/d、500mg/kg/d）を経口投与した。妊娠した母体は自然に仔を出産し、F1雌の卵巢と血清を出生後21日目（PND）、60日目、3ヵ月目、6ヵ月目に採取した。血清はC反応性タンパク質（CRP）レベルの測定に使用した。卵巢と血清をサイトカインアレイ解析に用いた。RNAはF1卵巢から単離され、選択されたサイトカイン遺伝子の発現を定量するために用いられた。出生前の混合物への曝露は、PND21において200ffg/kg/dのCRPレベルを対照群と比較して有意に上昇させた。混合物は対照群と比較して、PND21の血清中の6種類の免疫因子を変化させ、6ヵ月後の卵巢と血清中の33種類の免疫因子を変化させた。この混合物は、対照群と比較して、PND21における卵巢のサイトカイン発現を増加させ、6ヵ月後における卵巢のサイトカイン発現を減少させた。これらのデータは、フタル酸エステル混合物への出生前曝露が、F1雌マウスの免疫反応を、最初の曝露から長期間にわたって阻害することを示唆している。

[View article](#)

Threshold for increased liver weight is protective of other effects in *Peromyscus* exposed to PFNA Get access

Allison M Narizzano and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 38–47,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae077>

ペルフルオロノナン酸（PFNA）は、商業的に関連性のある長鎖（完全フッ素化炭素数8）のペルフルオロカルボン酸である。PFNAの陸上生態毒性データは限られており、ヒト、動物、環境から検出される。本研究は、軍事施設で検出された一連のペルフルオロアルキル物質（PFAS）の毒性を、北米に生息する哺乳類で調査することを目的としたシリーズの4回目である。 *Peromyscus leucopus* (white-footed mice, ~25/sex/dose) were exposed via oral gavage to either 0, 0.03, 0.14, 1, or 3 mg

Peromyscus leucopus（シロアシマウス、各群雌雄約25匹）を、0、0.03、0.14、1、3 mg PFNA/kg-dを112日間連続経口経口投与した（交尾前に4週間曝露し、交尾開始後にさらに12週間曝露）。親世代の動物について、生殖および発育への潜在的影響、臓器重量の変化、甲状腺の変調、免疫毒性を評価した。出生後0、1、4、7、10日目に仔馬の体重と生存率を評価した。肝臓重量の変化は、ベンチマーク用量（BMD）分析によると最も感受性の高い用量反応を示すと判断され、最も保護的な出発点となった（BMDL = 0.37 mg/kg-d PFNA）。PFNA曝露のその他の影響としては、機能的免疫不全を示すプラーク形成細胞の形成減少（BMDL = 2.31 mg/kg-d）、他のいくつかのホルモンに変化はないが血清サイロキシンの減少（BMDL = 0.93 mg/kg-d）、死産の増加（BMDL = 0.61 mg/kg-d PFNA）があった。生児体重と生存率はPFNA曝露の影響を受けなかった。先行研究のデータと合わせると、*Peromyscus*のデータは、PFASの健康影響に関するOne Healthの視点を提供している。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Developmental PFOS exposure alters lung inflammation and barrier integrity in juvenile mice

Get access

Joseph H Lucas and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 48–60,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae073>

ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）が喘息や呼吸器ウイルス感染症に関連する疫学的証拠が増加している。動物実験では、PFOSが肺の発達と免疫炎症反応を阻害することが示唆されているが、呼吸器の健康と疾病リスクへの潜在的影響についてはほとんど知られていない。重要なことは、肺の発達の重要な時期にPFOSに曝露されると、その後の疾患リスクが高まる可能性があるということである。そこで我々は、発育期のPFOS曝露が、性差に依存して肺の炎症と肺胞・気道の発達に影響を及ぼすという仮説を立てた。

この知識のギャップを解決するため、定時妊娠したBalb/cJのダムを妊娠0.5日目から出生後21日目まで毎日、PFOS（1.0または2.0 mg/kg/d）を注射したミールワームまたは媒体対照を経口投与し、22-23日目に子孫を犠牲にした。PFOSに暴露された雄の子供は肺胞隔壁の厚さが増加した。オクルジンもまた、PFOS曝露後のマウス肺でダウンレギュレートされ、バリア機能不全を示していた。BALFマクロファージは2.0 mg/kg/dのPFOSで雌雄ともにビヒクルと比較して有意に上昇したが、BALFサイトカイン（TNF- α 、IL-6、KC、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1）はPFOS曝露雄の子孫でビヒクル対照と比較して抑制された。マルチプレックス核酸ハイブリダイゼーションアッセイは、ビヒクルマウスと比較して、PFOS曝露マウスにおけるサイトカイン遺伝子発現の雄特異的なダウンレギュレーションを示した。これらの結果は、PFOS曝露が幼若期の肺の発達と炎症に雄性特異的な悪影響を及ぼし、おそらくその後の呼吸器疾患の素因となることを示している。PFOSの性差による肺毒性の根底にあるメカニズムを解明するためには、さらなる研究が必要である。

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

FEATURED

Effects of developmental exposure to arsenic species on behavioral stress responses in larval zebrafish and implications for stress-related disorders FREE

Demetrius McAtee and Ahmed Abdelmoneim

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 61–72,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae074>

ヒ素（As）は、世界的に飲料水や食品から規制基準値を繰り返し超えるレベルで検出されている。ヒ素への曝露に関連した神経学的・精神的健康リスクがいくつか提案されているが、これらの影響の性質やヒ素の化学形態との関連性は完全には解明されていない。これらの影響の病因と特徴を明確に理解することは、特に神経系が最も脆弱である発達期の曝露との関連において極めて重要である。

chemical forms

本研究では、ゼブラフィッシュ幼魚の発育初期（受精後6～120時間 [hpf]）に、環境に関連した濃度のヒ素（3価／5価、無機／有機型）を曝露し、発育、行動、分子エンドポイントに及ぼす影響を調べ、ストレス応答への影響とストレス関連疾患との関連性を検討した。120 hpfの時点で、発育中の幼虫を、生存、発育奇形、背景活動、急性視覚刺激および音響刺激に対する行動反応など、一連のエンドポイントについて評価した。プールした幼虫サンプルについて、発達神経毒性およびストレス関連障害に関連する遺伝子の転写レベルの変化を解析した。対象濃度の発生暴露は、生存率、全体的な発生、バックグラウンド活性に有意な変化を与えず、発生形態には軽微な影響を与えた。ヒ酸ナトリウムとモノメチルアルソン酸はゼブラフィッシュ幼魚の行動応答を誇張したが、亜ヒ酸ナトリウムは抑制した。ヒ酸ナトリウムは分子バイオマーカーこの研究は、ヒ素への発達期の曝露が行動ストレス反応に及ぼす影響、毒性学的影響の発現において化学的製剤が果たす役割、ストレス関連疾患との関連性の可能性を明らかにするものである。

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

EXPOSURE SCIENCES

Altered oxidative stress and antioxidant biomarkers concentrations in pregnant individuals exposed to oil and gas sites in Northeastern British Columbia

Matthew W Day and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 73–84,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae080>

ブリティッシュ・コロンビア州北東部は、非在来型石油・ガス（UOG）活動が盛んな地域である。UOG活動は揮発性有機化合物（VOC）を放出する可能性があり、このVOCは曝露された妊婦の酸化ストレスを上昇させ、抗酸化活性を阻害する可能性がある。本研究では、ブリティッシュ・コロンビア州北東部に住む妊娠中の85人の尿サンプルをプールし、酸化ストレスと抗酸化活性のバイオマーカーを測定し、室内空気中のVOC、油ガス田の密度と近接性指標、バイオマーカー濃度との関連を分析した。カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、総抗酸化能、6-ヒドロキシメラトニン硫酸塩（aMT6s）、マロンジアルデヒド（MDA）、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）、8-イソプロスタンの濃度を測定キットを用いて測定した。曝露指標とバイオマーカー濃度との関連は、バイオマーカー固有の共変数で調整した重回帰モデルを用いて決定した。UOG近傍はSODおよび8-OHdGの減少と関連していた。8-OHdGの減少は、すべての井戸への近接度の増加と関連していた。aMT6sの減少は、室内空気中のヘキサナール濃度の上昇と関連していた。MDAは室内空気の1,4-ジオキサン濃度と負の相関を示した。その他のバイオマーカーと暴露指標との間には、統計的に有意な関連は認められなかった。石油・ガス活動と酸化ストレスや抗酸化活性の変化との関連も見られたが、検査数が多いため偶然の可能性も否定できない。本研究は、UOG油井の近くに住むことが、妊娠中の人の酸化ストレスと抗酸化活性を変化させる可能性があることを示している。UOGの活動が酸化ストレスと抗酸化活性にどの程度影響するのか、その根本的なメカニズムを解明するためには、さらなる研究が必要である。

[View article](#)

Acute exposure to dihydroxyacetone promotes genotoxicity and chromosomal instability in lung, cardiac, and liver cell models Get access

Arlet Hernandez and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 85–102,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae075>

ジヒドロキシアセトン (DHA) の吸入暴露は、スプレータンニングや電子タバコのエアロゾルによって起こる。皮膚モデルを用いたいくつかの研究では、ミリモル量のDHAが細胞毒性を示すことが示されているが、遺伝毒性については不明であった。我々は、吸入暴露に関連した細胞モデルでDHAの遺伝毒性を調べた。ヒト気管支上皮細胞BEAS-2B、肺がん細胞A549、心筋細胞Ac16、および肝細胞がんHepG3をDHAに暴露したところ、低ミリモル量のDHAが細胞毒性を示した。DHAのIC₉₀用量は、Ac16を除くすべての細胞で細胞周期停止を誘導した。鎖切断マーカー、修復支援損傷検出 (RADD) によるDNA付加物の検出、メタフェースの広がり、および突然変異誘発のための順方向突然変異アッセイを用いて、DHAの遺伝毒性を調べた。皮膚の結果と同様に、DHAは有意なレベルの鎖切断を誘発しなかった。しかし、RADDの結果、DHA暴露24時間後にDNA付加物が誘導され、BEAS-2BとAc16は酸化型病変を、A549とHepG3はクロスリンク型病変を示した。しかし、DHA暴露後に検出された活性酸素種や糖化最終生成物は低レベルであった。メタフェースの広がり、BEAS-2BとHepG3における染色体異常の有意な増加と、それに対応する倍数性の変化を明らかにした。最後に、supFレポータープラスミドを用いて観察された突然変異誘発を確認した。DHAは突然変異頻度を増加させ、突然変異誘発物質でありクラストゲンでもあるメチルメタンスルホネートと一致した。これらのデータは、DHAが細胞特異的な遺伝毒性と染色体不安定性を誘発するクラストゲンであることを示している。本研究でBEAS-2Bで測定された特異的な遺伝毒性は、吸入暴露がバイパーに健康リスクをもたらすことを示唆しており、さらなる調査が必要である。

investigation.

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

IMMUNOTOXICOLOGY

FEATURED

Transcriptional profiling of lung macrophages following ozone exposure in mice identifies signaling pathways regulating immunometabolic activation FREE

Ley Cody Smith and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 103–117,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae081>

マクロファージは、炎症の開始と収束の両方を制御することにより、オゾン誘発肺傷害において重要な役割を果たしている。これらの異なる活性は、傷害を受けた組織に順次集積する炎症促進性マクロファージと抗炎症性/解決性マクロファージによって媒介される。マクロファージの活性化は、部分的には細胞内代謝に依存している。ここでは、RNA配列決定 (seq) を用いて、マウスをオゾン (0.8ppm、3時間) または大気対照に暴露した後のマクロファージ免疫代謝活性を制御するシグナル伝達経路を同定した。Agilent Seahorseを用いた肺マクロファージの解析から、オゾンの吸入により、曝露後24時間と72時間で、マクロファージの解糖活性と酸化的リン酸化が増加することが示された。細胞周期のS期にあるマクロファージの割合の増加が、オゾン暴露24時間後に観察された。

RNA-seqの結果、オゾン暴露24時間後と72時間後の両方で、差次的に発現した遺伝子のうち、自然免疫シグナル伝達とサイトカイン産生に関与する経路が有意に濃縮された一方、細胞周期の制御に関与する経路は24時間後に、細胞内代謝に関与する経路は72時間後に発現が増加した。相互作用ネットワーク解析により、腫瘍抑制因子53 (TP53)、転写因子E2Fファミリー (E2Fs)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1A (CDKN1a/p21)、サイクリンD1 (CCND1) が、24時間後の細胞周期経路の上流制御因子として同定され、TP53も同定された、核内受容体サブファミリー4グループαメンバー1 (NR4A1/Nur77)、エストロゲン受容体α (ESR1/ERα) が72時間後のミトコンドリア呼吸経路の中心的な上流制御因子であった。

ER α が代謝活性を制御しているかどうかを評価するため、ER α -/-マウスを用いた。大気中およびオゾン暴露マウスの両方において、ER α の欠損は、肺マクロファージにおける解糖能と解糖予備能の増加をもたらしたが、ミトコンドリアの酸化的リン酸化には影響を及ぼさなかった。これらの結果から、細胞周期、細胞内代謝、マクロファージ活性化の間の複雑な相互作用が、オゾン暴露後の炎症の開始と消失に重要であることが明らかになった。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Perfluorooctanoic acid triggers premature ovarian insufficiency by impairing NAD⁺ synthesis and mitochondrial function in adult zebrafish [Get access](#)

Hao Xu and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 118–128,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae071>

高用量のペルフルオロオクタン酸（PFOA）は、卵子の成熟と子孫の質を損なう。しかし、早発卵巣不全（POI）患者の卵胞液中のPFOAの生理的濃度はより低いレベルで検出されたため、生理的PFOAと生殖障害との関係は依然として不明である。ここでは、生理的PFOA曝露がゼブラフィッシュ成魚の生殖腺機能に影響を及ぼすかどうかを調べた。生理的PFOA曝露により、成体雌ではPOI様の表現型が認められ、産卵頻度の低下、排卵卵数の減少、生殖腺指数の異常、胚死亡率の異常が認められた。一方、PFOAに暴露されたゼブラフィッシュの卵母細胞は、ミトコンドリアの崩壊とミトコンドリア膜電位の低下を示した。活性酸素種（ROS）レベルが高く、過剰なアポトーシスを示した高用量処理卵母細胞とは異なり、生理的PFOAはROSレベルを低下させ、アポトーシスを誘発しなかった。

興味深いことに、生理的なPFOA曝露は精巣機能には影響を及ぼさず、女性における特異的な毒性を示した。メカニズム的には、PFOAはNAD⁺の生合成を抑制し、卵母細胞のミトコンドリア機能を損ない、その結果、卵母細胞の成熟と卵巣の受胎能力を阻害した。NAD⁺生合成の前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) は、PFOAに曝露された卵母細胞におけるPFOA誘発毒性作用を緩和し、卵母細胞の成熟と受胎能を改善した。我々の発見は、PFOA誘発生殖毒性に関する新たな洞察を発見し、POI治療のための潜在的な薬剤としてNMNを提供するものである。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

CarcSeq detection of lorcaserin-induced clonal expansion of *Pik3ca* H1047R mutants in rat mammary tissue

Jennifer B Faske and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 129–144,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae070>

Lorcaserinは5-ヒドロキシトリプタミン2C (セロトニン) 受容体アゴニストであり、非毒性ラット発がん物質であり、2年間のバイオアッセイで雌雄ラットに乳腺腫瘍を誘発した。雌性Sprague Dawleyラットに0、30、100 mg/kgのlorcaserinを毎日経口投与し、バイオアッセイを再現しましたが、投与期間は12週または24週と短くしました。暴露の特徴を明らかにし、遺伝毒性の可能性のある分解産物による交絡の可能性を排除するため、lorcaserinとN-ニトロソ-lorcaserinは、超高速液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレータンデム質量分析を用いて、投与溶液、終末血漿、乳腺、肝臓サンプルで定量されました。N-ニトロソ-lorcaserinは検出されず、lorcaserinの非毒性発がん物質としての分類を支持しました。乳腺DNAサンプル (n = 6/用量/時点) を用いて、ホットスポットがんドライバー変異を包含する遺伝子セグメント、

すなわち

Apc、raf、gfr、Hras、eras、Nfe2l2、Pik3ca、Setbp1、Stk11、およびTp53の領域からPCR産物を合成した。アンプリコン中の変異体画分（MF）は、エラー訂正型次世代シーケンシングアプローチであるCarcSeqによって定量された。回収された全ての変異体を考慮すると、lorcaserin投与群間に有意差は認められなかった。しかし、Pik3ca H1047R変異の有意な用量反応的増加が両時点で観察され（ANOVA、 $P < 0.05$ ）、12週と比較して24週ではより多くの変異体およびより大きなMFを持つ変異体が観察された。これらの観察結果は、ロルカセリンが乳腺発がんにつながる自然発生的なPik3ca H1047R変異クローンのアウトグロースを促進することを示唆している。重要なことは、この研究がクローン拡大を解析するアプローチを報告し、3ヶ月という短い治療期間を用いて、非毒性発癌物質の発癌影響（選択的Pik3ca H0147R変異体拡大）をCarcSeqで検出することを実証したことである。

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

In vitro to in vivo extrapolation from 3D hiPSC-derived cardiac microtissues and physiologically based pharmacokinetic modeling to inform next-generation arrhythmia risk assessment [Get access](#)

Mark C Daley and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 1, September 2024, Pages 145–157,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae079>

催不整脈性心毒性は、医薬品開発における大きな障壁であると同時に、世界的な健康上の大きな課題でもある。ヒトの心臓電気生理学や心毒性リスクを正確に再現していない既存のin vitroモデルやin vivoモデルに代わるものとして、in vitroヒト多能性幹細胞を用いた新しいアプローチ手法が提案され、採用されるようになってきている。本研究では、以前に確立した3Dヒト心臓微小組織モデルを生理学的ベースの薬物動態モデルと組み合わせることにより、定量的なリスク評価を行う能力を拡張し、in vitroで予測された潜在的に有害な濃度とin vivoでの治療レベルとの直接的な比較を可能にした。

このアプローチにより、3桁に及ぶ濃度にわたって、生理的に関連する2種類の催不整脈リスク指標（活動電位持続時間およびオプティカルマッピングによる三角測量）の濃度応答および曝露マージンの測定が可能となった。両指標の組み合わせにより、既知の催不整脈リスクプロファイルを有する4種類の化合物（キニジン、シサプリド、ラノラジン、ベラパミル）について正確な催不整脈リスク評価が可能となり、既知の臨床効果とほぼ一致することが示された。活動電位の三角測量は、薬剤誘発致死性心室性不整脈の主要な機序である、急速遅延整流カリウムチャネル（hERGチャネル）の阻害による心再分極遅延に関連する催不整脈リスクを予測するための、より感度の高い指標であることが判明した。本研究は、臨床的に重要な心毒性を理解するための定量的指標を高精度でin vitroの催不整脈リスク評価を可能にする新たなアプローチ方法論として、ヒト多能性幹細胞ベースの3D心臓組織モデルを発展させるものである。

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



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)