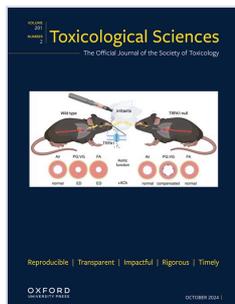


Browse issues

Year Issue [Browse by volume](#)

Volume 201, Issue 2

October 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 201, Issue 2, October 2024

IN-DEPTH REVIEW

Toxicity of waterpipe tobacco smoking: the role of flavors, sweeteners, humectants, and charcoal

Nada O F Kassem and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 159–173,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae095>

水タバコ（WPT）喫煙は、特に青少年や若年成人の間で公衆衛生上の問題となっている。WPTの使用が世界的に急増しているのは、あらかじめ包装された香料や甘味料入りのWPTが登場したためであり、WPTはより安全な代替タバコとして広く販売されている。香料や糖分のほか、WPT添加物には湿潤剤があり、WPTの水分や甘味を高め、香料の溶媒として働き、煙に滑らかさを付与することで、ユーザーへの訴求力を高めている。米国では、タバコの香料（メンソールを除く）とは異なり、香料入りWPTの販売を禁止するFDAの製品基準や政策はない。

研究によると、WPTに添加されている数多くのフルーツ、キャンディー、アルコールフレーバーは、個人をそれらのフレーバーに誘惑し、WPTの煙に関連する有害物質にさらされるリスクを高める。さらに、WPTの加熱源として使用される練炭の燃焼は、WPT喫煙の有害な健康影響を助長する。このレビューでは、WPTに含まれる加湿剤、糖類、香料、およびWPTの加熱に使用される練炭に起因する潜在的な毒性に関する既存の証拠を提示する。本総説では、動物モデルにおける吸入毒性およびヒトにおける暴露のバイオマーカーに関する関連研究を論じている。現在のエビデンスから、WPT使用による人体への悪影響を緩和するために効果的なタバコ規制を行うには、WPT煙中の有害物質排出に関するより多くのデータが必要であることが示唆される。

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

BIOMARKERS

A transcriptomic biomarker predictive of cell proliferation for use in adverse outcome pathway-informed testing and assessment [Get access](#)

J Christopher Corton and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 174–189,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae102>

高スループット・トランスクリプトミクス (HTTr) は、有害な転帰に関連する化学物質の分子標的を同定するために、ますます利用されるようになってきている。細胞増殖 (CP) は化学発がんにおける重要なキーイベントである。ここでは、ヒトおよびげっ歯類の組織におけるCPの状態を予測する遺伝子発現バイオマーカーの構築と特性について述べる。このバイオマーカーは、エストロゲン受容体 (ER) アゴニスト曝露後の前立腺癌および循環ヒトMCF-7細胞において、周辺組織と比較して発現が増加することが知られている30個の遺伝子から構築された。

ゲンタマイシン誘発AKIモデルとバンコマイシン誘発AKIモデルを用いて、最終代謝産物である外傷性酸 (TA) が両AKIモデルで急速に増加することを見出した。TAは、高度にアルブミンと結合した化合物 (96%~100%) であり、糸球体で濾過されることはなく、主にOAT1、OAT3、OATP4C1、P-gpトランスポーターを介して腎尿細管から排出された。重要なことは、血清TA濃度の上昇とOAT1およびOAT3濃度の低下との間に相関関係があることである。ある臨床研究では、集中治療室でのAKI患者20人のうち13人で、血清クレアチニンの上昇前に血清TA値が上昇していることが示された。さらに、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、急性腎不全の患者では、血清中のTA濃度が顕著に上昇した。これらの結果は、薬物誘発性AKIにおける腎尿細管トランスポーターの発現低下が血清TA濃度の上昇をもたらし、TAの変化が腎尿細管障害のモニターとして機能する可能性を示している。急性腎障害 (AKI) は臨床的に発生率が高く、患者が適時に治療や介入を受けなければ、重篤な結果につながる可能性がある。AKIでは、尿細管障害がしばしば主要な問題となる。尿細管障害の内因性バイオマーカーは、AKIの早期診断と治療に不可欠である。しかし、現在のところ、臨床現場で尿細管障害を診断するための信頼性の高い内因性バイオマーカーは不足している。尿細管分泌は主に腎尿細管トランスポーター (チャンネル) によって媒介されるが、このトランスポーターも尿細管障害時には障害される。そこで我々は、腎尿細管トランスポーターの観点から尿細管障害の内因性バイオマーカーを同定し、AKIの早期発見と介入に役立てることを目指している。TAは、OAT1、OAT3、OATP4C1、P-gpなど複数のチャンネルの基質であり、主に腎尿細管から分泌される。GENおよびVCAによって誘発されたラットのAKIの初期段階において、血清TA濃度は血清クレアチニン (SCr) の上昇よりも早く、有意に上昇する。したがって、TAは尿細管障害の早期診断のための内因性バイオマーカーとなる可能性が期待される。

FEATURED

Qualified kidney injury biomarkers demonstrate value during early clinical drug development ^{FREE}

Kodihalli C Ravindra and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 206–215,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae088>

薬剤性腎障害（Drug-induced kidney injury：DIKI）は、薬剤開発中および臨床の両面で重大な懸念事項である。われわれは、FDAが認定した腎臓安全性バイオマーカーパネルの臨床導入のための患者中心のアプローチについて報告し、ラットの毒性試験で腎尿細管障害を誘発したファイザーのポートフォリオの候補治療薬（それぞれPFE-1とPFE-2）の第1相試験と第2相試験に焦点を当てた。クラスタリン（CLU）、シスタチン-C（CysC）、腎障害分子-1（KIM-1）、N-アセチル-β-d-グルコサミニダーゼ（NAG）、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（NGAL）、およびオステオポンチン（OPN）は、（i）フェーズ1の健康ボランティア（HVs；n=12）、（ii）PFE-2を投与したフェーズ2の関節リウマチ（RA）患者（n=266）、（iii）標準治療を受けているループス患者（n=121）、および（iv）健康なボランティア（n=60）の尿サンプルを測定した。FDAが定義した複合指標（CM）は、6つのバイオマーカーの幾何平均反応として計算され、100mgのPFE-1を投与されたHVではプラセボに比べて約30%増加し、DIKIの証拠となった。対照的に、PFE-2を投与されたRA患者のCMはプラセボ対照と同程度であり、臨床的に適切な投与量におけるDIKIの懸念の解消に役立った。個々のバイオマーカー濃度を病態間で比較した結果、CLU、KIM-1、NAG、NGAL、OPNは、RAおよびループス患者（重度の活動性増殖性ループス腎炎を発症していない患者）の尿において、HVと比較して上昇していることが明らかになった。全体として、これらのケーススタディは、HVと患者集団の両方において、新規治療薬のリスク評価、投与量選択、臨床的意思決定の指針としてFDA認定の腎臓バイオマーカーパネルを使用することの価値を示している。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY**Corticosteroids alter kidney development and increase glomerular filtration rate in larval zebrafish (*Danio rerio*)** [Get access](#)

Jana Heigwer and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 216–225,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae085>

医薬品やその他の化学物質は、妊娠中あるいは出生後の超早産児への曝露によって、器官形成に影響を与える可能性がある。副腎皮質ステロイドは、新生児の罹患率と死亡率を低下させるために、早産のリスクのある妊婦に投与される。さらに、超早産児に対する高用量のコルチコステロイド投与は、血圧を維持し、早産児の慢性肺疾患である気管支肺異形成を予防・治療するために定期的に行われている。臨床上的利点があるにもかかわらず、コルチコステロイドを介した短期および長期の有害な発育への影響、特に腎臓への影響についての証拠が増えつつある。ここでは、ゼブラフィッシュの幼生において、副腎皮質ステロイドが腎臓の発生に及ぼす影響を、形態学および機能学的に詳細に解析した。受精後約24時間 (hpf) のトランスジェニックTg(wt1bX EGFP)ゼブラフィッシュ幼生を、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの効力が異なる天然および合成コルチコステロイド（ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、6 α -メチルプレドニゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、11-デオキシコルチコステロン）に異なる濃度で24時間曝露した。半自動化マルチパラメトリックin vivoワークフローにより、同一幼虫内で腎臓形態、腎FITC-イヌリンクリアランス、心拍数の同時評価が可能となった。すべてのコルチコステロイドは、糸球体の著しい肥大や糸球体濾過速度のマーカーとしてのFITC-イヌリンクリアランスの用量依存的な増加など、形態学および機能的に原腸の発達に著しい影響を及ぼした。結論として、本研究は、コルチコステロイドへの曝露がゼブラフィッシュ幼魚の腎臓の発達と機能に重大な影響を及ぼすことを示している。したがって、これらの研究は、胎児と早産新生児へのコルチコステロイド曝露は、腎臓への短期的および長期的な害の可能性があるため、慎重に検討されるべきであることを強調している。

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

Quantitative label-free proteomic analysis of mouse ovarian antral follicles following oral exposure to a human-relevant mixture of three phthalates Get access

Kara L Miller and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 226–239,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae089>

フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP) は、パーソナルケア製品やメディカルケア製品に使用されている。卵巣では、肛門卵胞がステロイド生成と排卵に不可欠である。DBP、BBP、DEHP は、*in vitro*でマウスの肛門側卵胞の成長と排卵を阻害することが知られており、女性では肛門側卵胞数の減少と関連している。肛門卵胞に対する3フタル酸エステル混合物の*in vivo*での影響は不明であることから、我々はプロテオーム・プロファイリング解析を通じて、DBP、BBP、DEHPのヒト関連混合物の卵巣卵胞に対する影響を評価した。CD-1雌成体マウスにコーン油 (ビヒクル)、または一般集団 (32 g/kg/d PHT 32) および職業曝露集団 (500 g/kg/d ; PHT 500) における推定曝露量に基づく2つの用量レベルのフタル酸エステル混合物を10日間摂取させた。肛門卵胞 (>250 μm) を単離し、ラベルフリータンデム質量分析法によるプロテオームプロファイリングを行った。合計5,417個の肛門卵胞タンパク質が検出され、そのうち194個がビヒクルとPHT 32の間で、136個がビヒクルとPHT 500の間で発現量に差があった。バイオインフォマティクス解析の結果、2つのフタル酸エステル投与量間で有意に異なる反応が認められた。PHT 32に暴露した場合のタンパク質量の違いは、細胞質、ミトコンドリア、脂質代謝にマップされ、PHT 500に暴露した場合の違いは、細胞質、核、リン酸化にマップされた。両投与量とも、共通のプロセスに関連するタンパク質を変化させたが、関連する予測転写因子は異なっていた。これらの知見は、フタル酸エステルに関連した、卵巣に起因する女性の生殖に関する結果について、新たなメカニズム的洞察を与えるものである。

[View article](#)

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

Identifying assessment criteria for *in vitro* studies: a method and item bank

Paul Whaley and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 240–253,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae083>

試験管内研究の質を評価するための評価ツールの開発を支援するため、文献に基づく研究評価基準の発見方法を開発し、その方法を用いて試験管内研究に関連する可能性のある評価基準の項目バンクを作成し、項目バンクを分析して試験管内研究の評価のための現在のアプローチを識別し、批評した。つの研究索引を検索し、試験管内研究の評価ツールであること、批判的評価のステップを含むシステマティックレビューであること、試験管内研究の報告チェックリストであることを示すあらゆる文書を対象とした。試験管内研究の評価に関連する問題点の「項目バンク」データベースを作成するため、含まれる評価ツールが適用するすべての基準を抽出、正規化、分類した。その結果、67の評価ツールから676のユニークな評価概念が得られた。私たちは、この項目バンクが、この種のリソースとしては今日までで最も包括的なものであり、今後のツール開発において有用性が高く、既存文献に基づくツール開発のための強固な方法論を提供するものであると考えている。私たちは、特に試験管内試験を対象とした項目バンクを開発しようとしたが、私たちが発見した評価コンセプトの多くは、他の試験デザインにも容易に適用できることがわかった。しかし、項目バンクの開発、維持、拡張には、研究者が知っておくべき重要な課題があります。

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

NEUROTOXICOLOGY

Copper-mediated neurotoxicity and genetic vulnerability in the background of neurodegenerative diseases in *C. elegans* [Get access](#)

Ann-Kathrin Weishaupt and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 254–262,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae092>

アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)などの神経変性疾患に関連するメカニズムは、まだ十分に解明されておらず、その病因における遺伝的要因だけでなく環境要因も十分に認識されていない。PDにはPAheIや hheTなどの遺伝子の変異が関連しているが、特発性であることから、銅(Cu)などの金属を含む環境リスク因子の寄与が示唆されている。銅の過剰曝露は酸化ストレスや神経毒性を引き起こすことが報告されているが、神経変性疾患における銅の役割はほとんど研究されていない。我々は、神経毒性のモデル生物として線虫(*C. elegans*)を用い、ADおよびPDモデルにおける銅過剰供給の影響を評価した。その結果、銅投与は野生型ワムシやADモデルでは神経変性を誘導しなかったが、PD関連変異体PAheIと hheTは神経変性を有意に悪化させることが明らかになった。これらの結果は、PDの遺伝的素因が銅の毒性に対する感受性を高めていることを示唆しており、神経変性疾患の多因子性を浮き彫りにしている。さらに、本研究は、ドーパミンレベルの乱れ、ドーパミン依存的行動の変化、ドーパミン作動性ニューロンの劣化など、PDモデルにおける銅誘発神経毒性の根底にあるメカニズムについての知見を提供するものである。全体として、今回の新規知見は、遺伝的感受性、環境因子、神経変性疾患発症の間の複雑な相互作用のより良い理解に貢献し、PDの病因における厳密に制御された銅ホメオスタシスの重要性を強調するものである。

銅の過剰供給は、パーキンソン病の線虫モデルにおける神経変性を悪化させ、遺伝的感受性を浮き彫りにし、パーキンソン病の発症において、銅のホメオスタシスが厳密に制御されていることの重要な役割を強調した。

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

Developmental origins of Parkinson's disease risk: perinatal exposure to the organochlorine pesticide dieldrin leads to sex-specific DNA modifications in critical neurodevelopmental pathways in the mouse midbrain Get access

Joseph Kochmanski and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 263–281,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae091>

疫学的研究によると、有機塩素系農薬ディルドリンへの暴露はパーキンソン病 (PD) のリスク上昇と関連している。動物実験では、成体雄性C57BL/6マウスを用いた α -シヌクレイン前形成線維モデルおよびMPTPモデルにおいて、発達期のディルドリン曝露と神経細胞感受性の亢進との関連が支持されている。以前の研究で、我々は、生後12週齢において、発達期のディルドリン曝露が、ドーパミン作動性ニューロンの発達と維持に関連する遺伝子内のDNA修飾の性特異的変化と関連していることを示した。ここでは、カスタムベイトを用いた捕捉ハイブリダイゼーションシーケンスを用いて、出生時、6週齢、12週齢、36週齢の複数の時点において、以前に同定した遺伝子の全遺伝子座におけるDNA修飾を調査した。その結果、各時点でディルドリンによって誘発されたDNA修飾のうち、神経発達に重要な経路にアノテーションされる、主に性差に特異的な変化が同定され、初期神経発達、ドーパミン作動性ニューロンの分化、シナプス形成、シナプス可塑性、グリア・ニューロン相互作用における重要なステップに関連する可能性が示された。

異的なDNA修飾が多数存在するにもかかわらず、縦断的解析により、ディルドリンによるエピジェネティック老化の偏向に伴うシトシンの差次的修飾が少数同定された。これらの結果の性特異性は、PDに関連した曝露に対する性特異的応答が疾患の性特異的差異の根底にある可能性を示す証拠に加わった。全体として、これらのデータは、発達期のディルドリン曝露がエピジェネティックなパターンの変化をもたらし、それが曝露期間後も持続し、重要な神経発達経路を混乱させることによって、PDを含む晩発性疾患のリスクに影響を及ぼすという考えを支持するものである。

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

Insights into brominated flame retardant neurotoxicity: mechanisms of hippocampal neural cell death and brain region-specific transcriptomic shifts in mice Get access

Naomi E Kramer and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 282–299,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae090>

臭素系難燃剤（BFR）は、電子機器、カーペット、塗料など幅広い製品の燃焼性を低下させるが、環境中に溶出し、継続的かつ集団レベルでの曝露をもたらす。疫学研究では、BFRへの曝露と、学習や記憶の変化を含む神経学的問題との相関が指摘されている。本研究では、海馬細胞におけるBFR誘発細胞死を媒介する分子メカニズムを調べ、雄マウスの海馬、背側線条体、前頭皮質における遺伝子転写に対するヘキサブロモシクロドデカン（HBCD）曝露の影響を明らかにした。海馬由来のHT-22細胞を、テトラブロモビスフェノール-A（現在使用中）、HBCD（段階的廃止）、または2,2',4,4'-テトラブロモジフェニルエーテル（BDE-47、段階的廃止）を含む様々な難燃剤に曝露した結果、時間、濃度、化学物質に依存した細胞および核の形態変化、細胞周期の変化、アネキシンV染色の増加が見られた。3種類のBFRはいずれもp 38とp2Sの発現を増加させたが、ピフスリン- α を用いてp 38核内転位を阻害しても細胞死は減少しなかった。

(10 nM) および細胞毒性 (10 M のBFR曝露によるトランスクリプトーム解析から、HBCDおよびBDE-47がオートファジー関連経路を仲介する遺伝子を変化させることが示された。さらに、BFRへの曝露がLC3-II転換とオートファゴソーム/オートリソソーム形成を増加させ、オートファジー阻害剤3-メチルアデニン (3-MA) との共曝露が細胞毒性を減弱させることが示された。HBCDに垂同期的に暴露された雄マウスの脳領域を選択したトランスクリプトーム解析では、小胞輸送を仲介する遺伝子に変化が見られ、前頭皮質と背側線条体に、背側および腹側海馬よりも大きな影響が見られた。イムノプロット解析では、細胞死やオートファジーのマーカーは増加しなかったが、SNARE結合複合体タンパク質SNAP29は、特に海馬背側で増加した。これらのデータは、BFRがin vitroの神経細胞において化学物質に依存したオートファジーを誘導できることを示すとともに、BFRが脳における小胞輸送の変化を示唆する領域特異的なトランスクリプトームおよびタンパク質発現を誘導する証拠を提供するものである。

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

Robust differential gene expression patterns in the prefrontal cortex of male mice exposed to an occupationally relevant dose of laboratory-generated wildfire smoke Get access

Adam Schuller and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 300–310,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae097>

山火事は、温暖で乾燥した気候と同時に世界的に一般的な現象となっており、現在では世界中の大気汚染の主な原因となっている。山火事の煙への暴露は、特に脆弱な集団において、心肺系の健康への悪影響と関連してきた。最近の研究により、山火事の煙の毒性学的理解が深まり、中枢神経系や生殖機能への影響も含まれるようになったが、

この毒性物質の神経毒性プロファイルは、職業的な文脈では未解明である。しかし、この毒物の神経毒性プロファイルは、職業的な文脈ではまだ未解明である。ここでは、RNAシーケンスを用いて、職業的な野焼き煙曝露をモデル化した雄マウスの前頭前皮質におけるトランスクリプトームシグネチャーを調べることで、この問題を解決しようとした。

我々は、2,862の差次的発現遺伝子（51.2%増加）によって証明された、煙に曝露されたサンプルと濾過された空気のコントロールの間の遺伝子発現プロファイルにおける強固な変化を報告する。さらに、これらの遺伝子の機能的関連性を明らかにし、シナプス伝達、神経可塑性、血液脳関門の完全性、神経伝達物質代謝に関連する経路を強調した。さらに、蛋白質間相互作用ネットワークマッピングにより、これらの変化に寄与している可能性のある因子を同定した。その結果、 β -カテニンを中心的なノードとし、ミトコンドリア酸化酵素、Wntシグナル伝達経路、遺伝子発現機構を中心とする二次的なハブが明らかになった。ここで報告されたデータは、職業的な山火事の煙の神経毒性に関する表現型の影響とそのメカニズム的背景を明らかにすることを目的とした、今後の実験の基礎となるだろう。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Assessing the interplay between off-target promiscuity, cytotoxicity, and tolerability in rodents to improve the safety profile of novel anti-malarial plasmepsin X inhibitors [Get access](#)

Helga H J Gerets and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 311–320,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae086>

薬剤開発においては、強力な細胞毒性だけでなく、高いオフターゲット乱用性が高い消耗率と関連している。我々は、マラリア治療のための新規のプラスメプシンX (PMX) 阻害剤の安全性プロファイルを調査した。我々のスクリーニング・カスケードでは、44のターゲットを含むin vitro二次薬理学アッセイのパネル (SafetyScreen44パネル) と、ATPをエンドポイントとするHepG2細胞での細胞毒性アッセイで、合計249のPMX化合物をプロファイリングした。リード化合物のうち6種類は、その後7日間のラット毒性試験、および/またはモルモットを用いた心血管系試験で試験された。全体的に、HepG2細胞で高い細胞毒性を示す化合物は、SafetyScreen44パネルで高い乱用性 (オフターゲットヒット率 > 20%) と相関し、in vivoでの忍容性が低い (死亡者、罹患率、有害な臨床症状、または重篤な心血管系への影響) と関連していた。ラットやモルモットで観察されたいくつかの副作用は、二次的な薬理的プロファイリングでヒットしたM1またはM2ムスカリン性アセチルコリン受容体、オピオイド μ および/または κ 受容体、hERG/CaV1.2/Na⁺チャンネルなどに関連すると考えられるが、これらはin vivoで試験した化合物の50%以上に共通していた。まとめると、高い細胞毒性と高い乱用性を示す化合物は、in vivoでの忍容性が低い可能性が高い。しかし、このような関連性は必ずしも因果関係を示唆するものではない。このような望ましくない作用を引き起こす標的を特定することが、早期の安全性リスク評価の鍵となる。一連のin vitroアッセイに基づく段階的アプローチは、in vivo毒性試験に進む可能性の高い化合物を選択するのに役立つ。

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

Deconvoluting and derisking QRS complex widening to improve cardiac safety profile of novel plasmepsin X antimalarials Get access

Annie Delaunois and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 321–330,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae087>

キノリン系抗マラリア薬には心毒性、特にQT延長やQRS複合体拡大のリスクがある。Medicines for Malaria Ventureと共同で、マラリア治療のための新規プラスメプシンX (PMX) 阻害剤を発見した。

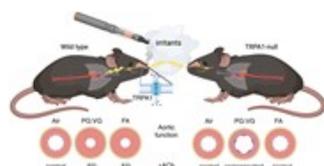
モット (GP) を用いて試験した最初のリード化合物は、標準的なパッチクランプアッセイではNaV1.5を介する電流を弱く阻害するものの、深いQRS拡大を誘導した。QRS拡大の基礎となるメカニズムを理解し、このような特性を持たない化合物をさらに同定するために、CaV1.2、NaV1.5レート依存性、NaV1.8パッチクランプアッセイ、ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM)、ランゲンドルフ灌流単離GP心臓を含む一連のin vitroモデルを確立した。6種類の化合物が麻酔下のGPを含むすべてのモデルでテストされ、さらに8種類の化合物がin vitroのみでテストされた。麻酔下のGPと単離された心臓でテストされたすべての化合物は、QRS拡大、徐脈、陰性強心、低血圧、そして一部の化合物ではQT延長からなる、同様の心血管系プロフィールを示した。しかし、in vitroからin vivoのGPのデータへ、濃度反応曲線の左シフトが認められた。in vitroモデルを比較すると、hiPSC-CMにおけるNaスパイク振幅の減少と単離された心臓におけるQRS拡大との間には良好な一致がみられた。パッチクランプアッセイの結果、PMX阻害薬で観察されるQRS拡大は、主にNaV1.8およびNaV1.5の速度依存的なナトリウム遮断および/またはカルシウムチャネルを介する機序による多因子性である可能性が高いことが示された。結論として、一連の異なるin vitroアッセイを用いてQRS拡大のリスクを早期に回避することにより、心臓の安全性プロファイルが改善された新規のPMX阻害剤を同定することができた。

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

Formaldehyde and the transient receptor potential ankyrin-1 contribute to electronic cigarette aerosol-induced endothelial dysfunction in mice [Get access](#)

Lexiao Jin and others

Toxicological Sciences, Volume 201, Issue 2, October 2024, Pages 331–347,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae096>



Text

Graphical

電子ニコチンデリバリーシステム (ENDS) のエアロゾル曝露は、健康な若年者や動物において内皮機能障害 (ED) を誘発する可能性がある。ENDSの溶媒であるプロピレングリコールや植物性グリセリン (PG:VG) の熱分解により、大量のホルムアルデヒド (FA) やその他のカルボニルが発生する。FAは、一過性受容体電位アンキリン-1 (TRPA1) センサーを活性化することができるため、我々は、ENDSエアロゾル中のFAが、有害性のバイオマーカーであるEDや「呼吸制動」を含むTRPA1を介した変化を引き起こすと仮定した。これを検証するため、野生型 (WT) マウスとTRPA1欠損マウスを、ろ過空気、PG:VG由来エアロゾル、FA (5 ppm) のいずれかに吸入曝露した。PG:VGおよびFAへの短期曝露により、雌性WTマウスではEDが誘発されたが、雌性TRPA1-nullマウスでは誘発されなかった。さらに、PG:VGおよびFAへの急性曝露は、WT雌マウスで呼吸ブレーキを刺激したが、TRPA1-null雌マウスでは刺激しなかった。FAの尿中代謝物 (すなわち、N-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸、TCA; N-1,3-チアゾリジン-4-カルボニルグリシン、TCG) とモノアミンをLC-MS/MSで測定した。PG:VGおよびFA曝露は、WTおよびTRPA1-nullマウスにおいて、TCAおよびTCGの尿中排泄を有意に増加させた。吸入されたFAが尿中TCAに直接寄与していることを確認するため、マウスを同位体 ^{13}C -FAガスに曝露した (1ppm、6時間)。 ^{13}C -FAへの曝露は、初期 (0~3時間) の尿中 ^{13}C -TCA濃度を有意に増加させ、吸入FAとTCAの直接的な関係を支持した。これらのデータを総合すると、ENDSの使用は、FA、 ^{13}C TRPA1、カテコールアミンに依存しながらも、ニコチンや香料料とは無関係にCVDリスクを上昇させる可能性が示唆される。本研究は、ENDS使用者のCVDリスクを軽減するために、ENDS由来のエアロゾル中のFAレベルを低下させるべきであることを支持するものである。

[View article](#) [Supplementary data](#)[Front Matter](#)[Table of Contents](#)

[All issues](#)

DeepL translation: AEIC trial