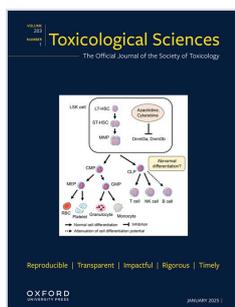


Browse issues

Year Issue [Browse by volume](#)

Volume 203, Issue 1

January 2025

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 203, Issue 1, January 2025

CONTEMPORARY REVIEW

Multi-defense pathways against electrophiles through adduct formation by low molecular weight substances with sulfur atoms FREE

Yoshito Kumagai and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 1-10,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae132>

環境中にはさまざまな親電子物質が存在する。さらに、酵素による代謝活性化を受け、体内で親電子物質に変換される前駆体化学物質も存在する。親電子物質はタンパク質の求核剤と共有結合するが、適応反応や毒性反応に関連する付加体も形成する。硫黄を含む低分子化合物は、求電子物質を捕捉することにより、このような付加体形成を阻害することができる。本総説では、以下の化合物による求電子物質の捕捉と不活性化に関する知見を紹介する：細胞内グルタチオン、反応性硫黄種、細胞外システイン（硫黄付加物の生成過程で形成される）。これらの作用は、求電子活性を実質的に抑制するだけでなく、タンパク質付加物の形成も制御する。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

Tolvaptan safety in autosomal-dominant polycystic kidney disease; a focus on idiosyncratic drug-induced liver injury liabilities

Sean Hammond and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 11–27,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae142>

トルバプタンはバソプレシンV2受容体拮抗薬であり、常染色体優性多発性嚢胞腎の治療薬として有効であることが証明されている。しかしながら、この薬剤の投与は、稀ではあるが重篤な特異的肝障害と関連しており、そのため、薬剤ラベルに黒枠警告が記載され、臨床では肝臓の血液検査が頻繁にモニタリングされている。本総説では、これまでに実施された機序的検討を概説し、これまでに発生した特異的薬剤性肝障害（IDILI）の説明として、作業的な物語を構築した。DILI反応に対する個人の感受性に寄与と思われる潜在的な危険因子についても言及し、今後の研究／臨床開発のための重要な領域を強調する。

[View article](#)

FORUM

An industry perspective on the FDA Modernization Act 2.0/3.0: potential next steps for sponsors to reduce animal use in drug development [Get access](#)

Sarah A Carratt and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 28–34,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae122>

医薬品開発者は、動物の使用について目的意識を持って熟考し、可能な限り代替手段を模索するというベストプラクティスを採用することが奨励される。医薬品開発者は、保健当局と協力し、新しいアプローチ方法論（NAMs）の方法、試験デザイン、データアウトプット、使用背景について熟知する必要がある。現在の技術水準では、**in vivo**試験に完全に取って代わる適切なモデルはまだ提供されていないが、多くのモデルは、**in vitro**と**in vivo**の相関関係の理解を深め、革新的なNAMによって動物使用を減らすという長期的目標を達成するための増強的アプローチには十分適している。将来の非臨床安全性パッケージの目標は、適切なヒトのリスク評価に向けて、このような実現技術の利用を進めることである。NAMの信頼性を確立することは、重要な第一歩である。例えば、スポンサーは、保健当局に対する信頼性を確立するために、「従来の」非臨床安全性データとNAMに基づく非臨床安全性データの両方を規制当局への申請に含めることができる。さらに規制当局は、NAMに基づく安全性評価戦略の反復学習、改良、実施を促進するために、ハイブリッド非臨床データパッケージの「セーフハーバー」を設けるべきである。スポンサーは、FDA近代化法3.0で構想されているように、医薬品開発における動物使用の最終的な廃止を加速するため、コンソーシアムへの参加、査読付き出版、試験/プログラムにおける動物削減の文書化を通じて、NAMの進化に貢献することが強く求められる。

[View article](#)

RESEARCH BRIEF

Limitations of acetaminophen as a reference hepatotoxin for the evaluation of *in vitro* liver models



Lucia A Livoti and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 35–40,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae133>

アセトアミノフェンは、**in vitro**のヒト肝プラットフォームが臨床的な薬物誘発性肝障害の特徴を模倣できることを証明するための参照肝毒素として一般的に用いられている。しかし、これらのモデルで実質的な細胞死を誘導するには、通常、臨床的な肝毒性に関連する薬物の血中濃度（約1 mM）よりもはるかに高いアセトアミノフェン濃度（約10 mM）が必要である。我々は、チトクロームP450阻害剤1-アミノベンゾトリアゾールを用いて、ヒト、マウス、ラットの培養肝細胞におけるアセトアミノフェン毒性が、**in vivo**とは異なり、N-アセチル-p-ベンゾキノニン形成に依存しないことを示した。この知見は、**in vitro**肝臓モデルの評価にアセトアミノフェンを参照肝毒素として用いることの限界を浮き彫りにするものである。したがって、この目的のための参照肝毒素の選択について勧告する。

[View article](#)

CARCINOGENESIS

MAD2L1 supports MYC-driven liver carcinogenesis in mice and predicts poor prognosis in human hepatocarcinoma Get access

Xinjun Lu and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 41–51,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae126>

Mitotic arrest-deficient 2 like 1 (MAD2L1) は、がん細胞の増殖と腫瘍形成に関与する有糸分裂紡錘体集合チェックポイントの構成要素である。

細胞癌（HCC）におけるMAD2L1の機能的役割については、特にin vivoでは十分な研究がなされていない。今回の原稿では、肝発癌におけるMAD2L1の機能に焦点を当てた。我々は、ヒト肝細胞癌においてMAD2L1の発現が上昇し、その発現が、より侵襲性の高い腫瘍悪性度、増殖活性の上昇、および予後不良と関連していることを見出した。ヒトHCC細胞株では、MAD2L1をノックダウンすると細胞増殖が低下した。さらに、RNA-seqの結果は、MAD2L1のサイレンシングが細胞周期、DNA複製、および様々ながん関連経路に関連する遺伝子の発現を誘導することを示し、HCCの増殖と分化におけるMAD2L1の重要な役割を支持した。c-MYC誘発マウスHCCモデルにおいて、我々はMad2l1の発現の増加を明らかにした。さらに、Mad2l1のCRIPSRを介したサイレンシングは、c-MYC誘発マウス肝発育を阻止した。以上のことから、MAD2L1は肝発癌において重要な役割を果たしており、その抑制はヒト肝細胞癌の治療戦略として有望であることが示唆された。

MAD2L1は肝がんの発生に重要な役割を果たしており、MAD2L1をサイレンシングするとin vitroでの細胞増殖が抑制され、in vivoではc-MYCによる肝がんの発生が抑制された。MAD2L1の抑制は、ヒトの肝臓がんを治療するための有望なアプローチとなるかもしれない。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

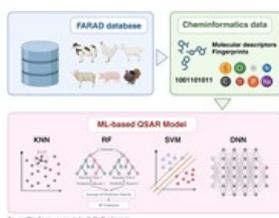
FEATURED

Development of machine learning-based quantitative structure–activity relationship models for predicting plasma half-lives of drugs in six common food animal species [Get access](#)

Pei-Yu Wu and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 52–66,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae125>



Text

Graphical

血漿中半減期は、動物由来食品の安全性を確保するために、薬剤の適応外休薬間隔を推定するための重要な薬物動態パラメータである。本研究では、複数の機械学習および人工知能アルゴリズムを組み込んだ定量的構造活性相関（QSAR）モデルの開発に焦点を当て、ウシ、ニワトリ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、および七面鳥を含む6種類の食用動物における薬物の血漿中半減期を予測することを目的とする。4つの機械学習アルゴリズムと5つの分子記述子タイプを統合することにより、食品動物残留物回避データバンク

（FARAD）比較薬物動態データベースのデータを用いて20のQSARモデルが開発された。ディープニューラルネットワーク

（DNN）アルゴリズムは、血漿中半減期の予測能力が最も高いことを示した。すべての記述子を用いたDNNモデルは、トレーニングセットでの5重クロスバリデーションで 0.82 ± 0.19 という高い決定係数（ R^2 ）と、独立したテストセットでの R^2 が 0.67 という優れた性能を達成し、正確な予測と良好な汎用性を示した。最終的なモデルは、科学コミュニティによる幅広い応用を容易にするため、ユーザーフレンドリーなウェブダッシュボードに変換された。この機械学習ベースのQSARモデルは、物理化学的特性に基づいて、6種類の一般的な食用動物における薬物の血漿中半減期とラベル外離脱間隔を予測するための貴重なツールとして役立つ。また、食用動物における薬物の組織内半減期を予測するためのより高度なモデルを開発するための基盤も提供する。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

An in vitro and machine learning framework for quantifying serum albumin binding of per- and polyfluoroalkyl substances 

Hannah M Starnes and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 67–78,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae124>

パーおよびポリフルオロアルキル物質（PFAS）は、多様な人為起源化学物質であり、その多くは難分解性、生物蓄積性、および環境中での移動性がある。世界中で、PFASの生物濃縮は健康に深刻な悪影響を及ぼしているが、ほとんどのPFASの生物濃縮と毒性の物理化学的決定要因は、実験データの不足が主な原因で、よく理解されていない。ほとんどのPFASは親タンパク質性であるため、タンパク質結合はPFASの生物濃縮と毒性を予測するための重要なパラメータである。これらのタンパク質のうち、ヒト血清アルブミン（HSA）は、多くのPFASの主要な血中輸送タンパク質である。我々は以前、24種類のPFASに対する相対的なHSA結合親和性を決定するためのin vitro示差走査蛍光測定法の有用性を実証した。ここでは、20の化学クラスからなる65の構造的に多様なPFASに対するHSA親和性を報告する。これらの実験データとPFASの化学/分子記述子を活用して、7つの機械学習分類アルゴリズムと9つの回帰アルゴリズムを構築し、最良の予測結合モデルを同定するためにそれらの性能を評価する。モデルの精度を評価した結果、最も性能の高い分類器モデルであるロジスティック回帰のAUROC（受信者動作特性曲線下面積）統計量は0.936であった。回帰モデルのトップ・パフォーマンスであるサポート・ベクトル回帰のR²は0.854であった。これらの上位モデルは、EPAPFASINVの430のPFASリストに含まれる化学物質のHSA-PFAS結合を予測するために使用された。開発されたin vitroおよびin silicoの方法論は、経験的データに基づいてタンパク質とPFASの結合を予測するためのハイスループットなフレームワークであり、PFASの生物蓄積やその他の毒物動態学的エンドポイントの予測モデリングに使用できる可能性のある、直接比較可能な結合データを生成する。

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

Physiological liver microtissue 384-well microplate system for preclinical hepatotoxicity assessment of therapeutic small molecule drugs

Lola Fäs and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 79–87,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae123>

肝毒性は承認薬や治験薬の使用中止につながる可能性がある。開発中の薬剤の潜在的な肝毒性を評価することは、この副作用を評価する現在のモデルが必ずしもヒトでの結果を予測できないため、困難である。初期の肝毒性スクリーニングには細胞株が日常的に用いられているが、潜在的な肝毒性の検出を改善するためには、肝臓の形態と機能をよりよく反映した *in vitro* モデルが必要である。そのような有望なモデルのひとつが、ヒト肝マイクロティッシュである。これは、ヒトの初代実質肝細胞と非実質肝細胞からなるスフェロイドで、ハイスループット・スクリーニングが可能である。このモデルの予測性を検証するため、FDA（米国食品医薬品局）認可の低分子薬剤152種の細胞毒性を、384ウェルマイクロプレートでインキュベートしたヒト肝マイクロ組織におけるATP含量の変化として測定した。結果は、薬剤ラベル情報、薬剤性肝障害（DILI）懸念クラス、薬剤クラスに関して分析された。閾値IC₅₀ATP対C_{max}比176を用いて、安全な薬物と肝毒性を有する薬物を識別した。

「vMost-DILI-concern」薬剤は感度72%、特異度89%で検出され、神経系に影響を及ぼす「vMost-DILI-concern」薬剤は感度92%、特異度91%で検出された。この評価の頑健性と妥当性は、5重のクロスバリデーションを用いて評価された。この良好な予測性は、肝臓微小組織の *in vivo* に類似した形態と384ウェルマイクロプレートへの拡張性ととともに、この方法を、薬剤候補の早期肝毒性スクリーニングにおいて、2次元細胞株培養に代わる有望かつ実用的な *in vitro* 法としている。

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

EXPOSURE SCIENCES

Defining VOC signatures of airway epithelial cells with PM_{2.5} exposure [Get access](#)

Angela L Linderholm and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 88–95,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae141>

環境汚染物質への曝露に応じて肺で産生される揮発性有機化合物 (VOC) は、肺の健康や機能への影響を研究するために利用することができる。われわれは以前、高分化気管支上皮細胞から放出されるVOCを*in vitro*で測定する方法を開発した。この方法を用いて、高分化した近位気道上皮細胞 (PECs) と遠位気道上皮細胞 (DECs) を様々な量の交通関連大気汚染物質 (TRAP) と山火事微粒子に曝露し、曝露後の特定のVOCシグネチャーを測定した。我々は、カリフォルニア州オークランドのカルデコットトンネルと2018年のキャンプファイヤーから収集したPM_{2.5} TRAPを利用して、「現実の」曝露をモデル化した。VOCはTwistersから収集・抽出し、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いて分析した。両方のタイプの粒子状物質 (PM) への曝露は、ほとんど重複することなく、個々の被験者によってグループ化された特定のVOC反応をもたらした。興味深いことに、PECsとDECsが産生するVOCsは互いに区別された。我々の研究は、PM曝露が特異的なコンパートメント化された細胞反応を誘導することを示唆しており、今後の研究に活用できる。この反応は細胞タイプに特異的であり、我々がまだ解明していない表現型に関連する可能性がある。

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

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

Azacitidine and cytarabine induce sustained lymphopenia with abnormal differentiation of common lymphoid progenitors and prolonged suppression of Dnmt3a and Dnmt3b expression in mice Get access

Junya Matsushita and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 96–104,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae121>

骨髄抑制は化学療法の主要な副作用である。減少した血球は骨髄細胞の回復とともに回復するが、DNAメチル化酵素（DNMT）阻害剤であるアザシチジン（AZA）を投与したマウスでは、骨髄細胞の回復後も減少したリンパ球の回復が不十分であることが観察された。この持続的なリンパ球減少の背後にあるメカニズムを理解するために、我々はAZAが造血前駆細胞に与える影響と、Dnmtsおよび分化関連遺伝子の発現を調べた。シチジン類似体の代謝拮抗剤であるシタラビン（Ara-C）を参照化合物として用いた。AZAまたはAra-Cを7日間投与したマウスでは、ほぼすべての血液パラメータおよび共通リンパ系前駆細胞（CLP）の減少、Lineage-Sca-1+c-kit +（LSK）細胞におけるDnmtsおよび分化関連遺伝子のダウンレギュレーションが観察された。投与後の観察では、リンパ球および単球を除くすべてのパラメータは、両投与群とも最終投与後3週以内に回復を示した。しかし、リンパ球、特にB細胞と単球の減少は5週後も回復しなかった。CLPの数は3週間後に増加した。Dnmt1および分化関連遺伝子の発現低下は回復傾向にあったが、Dnmt3aおよびDnmt3bの発現レベルは最終投与から5週間後も完全には回復しなかった。以上の結果から、AZAまたはAra-Cを投与したマウスで観察された持続性リンパ球減少症のメカニズムは、少なくとも部分的には、LSK細胞におけるDnmt3aおよびDnmt3b発現の長期抑制を伴うCLPのB細胞への異常分化と関連していることが明らかになった。

prolonged suppression of *Dnmt3a* and *Dnmt3b* expression on LSK cells.

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

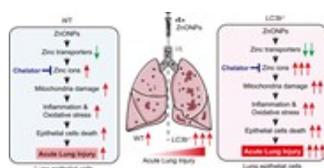
NANOTOXICOLOGY

LC3B-regulated autophagy mitigates zinc oxide nanoparticle-induced epithelial cell dysfunction and acute lung injury [Get access](#)

Ruonan Chen and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 105–117,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae146>



Text

Graphical

酸化亜鉛ナノ粒子 (ZnONP) は、様々な産業分野で広く利用されているが、その潜在的な毒性、特に呼吸器系における毒性が懸念されている。本研究では、*in vivo*モデル (LC3Bノックアウトマウス) と *in vitro*モデル (BEAS-2B細胞) の両方を用いて、微小管関連タンパク質1A/1B-軽鎖3B (LC3B) によって制御されるオートファジーが、ZnONPs誘発毒性に果たす役割を探索した。われわれの発見は、LC3Bが制御するオートファジーが、ZnONPによる上皮細胞の機能障害と急性肺障害を軽減することを示している。

LC3B非存在下では、酸化ストレス、炎症、細胞内亜鉛蓄積が悪化し、ミトコンドリア機能障害と上皮細胞死が生じる。試験管内でLC3Bをノックダウンすると、亜鉛イオントランスポーターの発現が阻害され、BEAS-2B細胞におけるマイトファジックフラックスが障害された。亜鉛イオンキレート剤で処理すると、これらの毒性作用が緩和され、遊離亜鉛イオンがZnONPsの毒性を促進する上で重要な役割を果たしていることが確認された。これらの知見は、オートファジーを標的とし、亜鉛ホメオスタシスを維持することが、ZnONPs誘発肺障害を軽減する治療戦略を提供する可能性があることを強調している。

homeostasis could offer therapeutic strategies to reduce ZnONPs-induced lung damage.

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

The brominated flame retardant hexabromocyclododecane causes systemic changes in polyunsaturated fatty acid incorporation in mouse lipids [Get access](#)

Naomi E Kramer and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 1, January 2025, Pages 118–129,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae094>

臭素系難燃剤は、燃焼性を低下させるために多くの家庭用品に使用されているが、時間の経過とともに周辺環境に溶出することが多い。ヘキサブロモシクロドデカン (HBCD) は、世界中の人間の血液から検出される臭素系難燃剤である。HBCDへの暴露は、神経障害や脂質代謝の変化を引き起こす可能性があるが、現在までのところ、この2つの関連性は不明である。脂質は脳の乾燥重量の約50%を占めるため、脂質代謝は神経細胞の機能と恒常性維持に重要な役割を果たしている。HBCD曝露が脳の脂質代謝に及ぼす影響を明らかにするため、C57BL/6の雄性若齢成体マウスを3日ごとに1 mg/kgのHBCDに28日間曝露した。その結果、ホスファチジルコリンやホスファチジルエタノールアミンなどの膜グリセロ脂質、ヘキサシルセラミドなどのスフィンゴ脂質を含む主要な脂質クラスが、脳の各部位で変化することがわかった。さらに、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸が脳脂質の中で濃縮されていた。脳リピドミクスの変化の原因を解明するため、血液と肝臓のリピドームとセカルマイクロバイームが評価された。肝臓と血液では、トリアシルグリセロールの抑制やエステル化脂肪酸含量の変化など、複数の脂質クラスで変化が見られた。

糞便内細菌叢にも有意な変化が検出され、ファーミキューテス属とバクテリオデテス属の比率の低下、ベータ多様性の変化、代謝経路とアミノ酸生合成に関連する経路の変化などが見られた。これらのデータは、HBCDが脳の部位や臓器にわたってリポミクスの変化を誘発することを示し、これらの変化におけるマイクロバイオームの役割の可能性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