

Browse issues

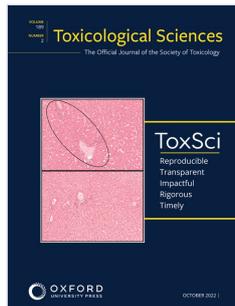
Year

2022

Issue

Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 153–300

[Browse by volume](#)



Volume 189, Issue 2

October 2022

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 189, Issue 2, October 2022

TOXPOINT

The Importance of Conventional Toxicological Metrics of Aerosol Characterization ^{FREE}

[Alexandra Noel](#), [Matthew Campen](#), [Willie McKinney](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 153–154, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac081>

[Extract](#) ▲

電子タバコは、米国市場において新しいが急速に進化している製品クラスである。20S年V月V日に食品医薬品局タバコ製品センター（FDA CTP）がすべての電子タバコの規制権限を与えられたとき、この進化するクラスのタバコ製品を効果的に規制するために、エアロゾル科学を生成し、活用することを開始したのです。私たちは、FDA CTPが独立した電子タバコのエアロゾル研究データ（すなわち、FDA以外の団体が作成したデータ）を科学的審査プロセスに活用するためには、独立した研究者がエアロゾル特性評価の完全で従来の測定基準に戻る必要があると考えています。

非臨床および臨床試験において電子タバコのエアロゾル曝露と可燃性タバコの煙曝露を比較する初期の研究では、電子タバコのエアロゾルと可燃性タバコの煙の曝露をバランスさせる主要手段としてニコチンの内部用量に正当な焦点が当てられていた。人間は自己投薬を行っているため、ニコチンの有効量を漸増させることができる（Benowitz, 2009）。しかし、現在多くの研究が、電子タバコのエアロゾル、テトラヒドロカンナビノール（THC）、カンナビノイド（CBD）吸入生成物（つまり、タバコ燃焼生成物と比較するのではなく）の潜在的な健康影響成分の特定に集中しているため、Vapeデバイスに使用されている様々な物質の用量設定、化学物質の取り込み、生物学的相互作用について理解するためにさらなる注意が必要である。細胞培養モデルは、単純な「パフ」の測定が実際の細胞線量という点では参考にならないように、線量測定に重要な複雑さを加えている。最近の多くの出版物は、曝露の包括的な特徴付けには程遠く、研究の厳密性、再現性、一般化、他の研究室、規制機関、および様々な利害関係者に対する価値を制限している。

[View article](#)

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

FEATURED

A Generic Pharmacokinetic Model for Quantifying Mother-to-Offspring Transfer of Lipophilic Persistent Environmental Chemicals FREE

[Dustin F Kapraun, Todd J Zurlinden, Marc-André Verner, Catheryne Chiang, Michael W Dzierlenga ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 155–174, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac084>

[Abstract](#) ▲

親油性難分解性環境化学物質（LPECs）は女性の体内に蓄積され、胎盤や母乳を介して発育期の子供に移行する可能性がある。そこで、妊娠・授乳期におけるLPECsの母子間移行を定量化し、子孫への内部被ばく線量計算を容易にする薬物動態（PK）モデルを開発した。マウス、ラット、ヒトについて、体重と乳汁消費量の時間変動関数を用いてモデルをパラメータ化した。物質固有のパラメータとして必要なのは、対象動物種におけるLPECの消失半減期のみです。このモデルを用いて、ヘキサクロロベンゼン（HCB）と2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニル（PCB 153）への母体暴露後の母子における全身濃度を推定し、動物実験による濃度測定値と比較した。また、ヒトの推定濃度を、既報のヒト LPEC PK モデルで作成した濃度と比較した。最後に、我々のモデルとアロメトリックスケーリング法を用いて算出したヒト等価用量（HED）と比較した。HCBとPCB 153の子孫の全身濃度は、推定値と実測値で同様の傾向を示し、その差は6%未満であった。ヒトの曝露シミュレーションでは、既報のモデルによる推定値と同程度の濃度が得られ、子孫の濃度差は12%未満であった。我々のPKモデルを用いて計算されたHEDは、アロメトリックスケーリング法を用いて計算されたHEDよりも約2桁低いものであった。我々のPKモデルは、子供の内部被ばく量とそれに対応するHEDの計算に使用でき、LPECsに関連する発達毒性リスクの評価に役立つと思われる。

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

Metabolic Competency of Larval Zebrafish in Drug-Induced Liver Injury: A Case Study of Acetaminophen Poisoning [Get access](#)

Yijia Chen, Weiyi Song, Wei Ge, Ru Yan

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 175–185,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac082>

Abstract ▲

ゼブラフィッシュの幼生は、視覚的評価、遺伝子工学、ハイスループットに優れ、薬物性肝障害 (DILI) 研究のための新しいモデル生物として台頭してきています。DILIの引き金となる一般的な事象として、反応性中間体を形成する代謝的な生体内活性化が挙げられます。本研究では、まずゼブラフィッシュ (受精後3日目) 幼生におけるアセトアミノフェン代謝と肝毒性の相関に着目し、用量効果 (0~1.6 mg/ml) および時間特性を明らかにすることにより、発生初期にチトクロームP450酵素によるアセトアミノフェン (APAP) のバイオアクティベーションが発生することを示しました。6 mg/ml) と肝障害および代謝の時間経過 (0-72 時間) を明らかにした。APAPは多臓器の発育遅延を引き起こし、用量および時間依存的な肝毒性を誘発した。肝臓イメージングにより、組織学的および生化学的測定よりも早く有意な変化が認められた。ゼブラフィッシュ幼生におけるAPAPの生物活性は、短時間 (0.5時間後) あるいは低用量 (0.2 mg/ml) のAPAP曝露でも反応性中間体NAPQIのグルタチオン抱合体 (NAPQI-GSH) およびその後のメルカプトリン誘導体NAPQI-システインおよびNAPQI-N-アセチルシステインの検出により初めて確認された。APAPの過剰投与は、代謝機能、特に硫酸化を阻害する一方で、GSHの枯渇とAPAP硫酸の排泄を促進した。一方、APAPの幼虫への蓄積は三相性を示し、幼虫の発育初期には硫酸化が優勢で、代謝機能が変動していることと一致した。最も重要なことは、APAPの蓄積と代謝の用量反応効果と時間経過が、肝損傷の発症のそれとよく一致することである。このように、ゼブラフィッシュの幼生は哺乳類と同様の代謝機能を備えており、ハイスループットな肝毒性スクリーニングや生体不活性化に基づく肝障害のメカニズム研究のための理想的なモデル生物であるといえます。

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

CARCINOGENESIS

Downregulation of Stem-Loop Binding Protein by Nicotine via $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor and Its Role in Nicotine-Induced Cell Transformation

[Get access](#)

Qi Sun, Danqi Chen, Amna Raja, Gabriele Grunig, Judith Zelikoff ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 186–202,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac080>

Abstract ▲

近年、若い世代を中心に電子タバコ（e-cig）の使用率が大幅に増加しています。電子タバコの主成分は液状のニコチンです。これまでの研究で、電子タバコのエアロゾルにさらされたマウスは、肺腺がんや膀胱過形成を発症することが分かっています。これらの知見は、電子タバコのエアロゾルとニコチンが癌の発生に関与する可能性を示唆しているが、その根本的なメカニズムは完全には解明されていない。我々は、電子タバコから発生する液体ニコチンやニコチンエアロゾルに暴露すると、ヒト気管支上皮細胞およびマウス肺において、Stem-loop binding protein (SLBP) および canonical histone mRNA のポリアデニレーションが低下することを報告した。正規のヒストン mRNA は通常ポリ (A) テールで終わっておらず、SLBP の枯渇によってポリ (A) テールを獲得すると染色体が不安定になることが示されている。我々は、ニコチンによる SLBP の枯渇が、 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ -nAChR) の阻害剤または $\alpha 7$ -nAChR 特異的 siRNA によって回復することを示し、nAChR 依存的にニコチンによって SLBP が減少することを示している。さらに、ニコチン曝露により PI3K/AKT 経路が活性化され、SLBP のリン酸化と分解に関与することが知られている 2 つのキナーゼ、CK2 およびおそらく CDK1 が、ニコチンによる SLBP 減少に $\alpha 7$ -nAChR 依存的に関与していることが示されています。重要なことは、ニコチンによるアンカレッジ非依存性細胞増殖は、 $\alpha 7$ -nAChR の阻害によって減弱し、SLBP の過剰発現によって回復することである。我々は、SLBP の枯渇と、 $\alpha 7$ -nAChR および一連の下流シグナル伝達経路を介した canonical histone mRNA のポリアデニレーションが、ニコチンによる細胞形質転換および発がんの可能性に重要であると提唱している。

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

Upregulation of Circ_0035266 Contributes to the Malignant Progression of Inflammation-Associated Malignant Transformed Cells Induced by Tobacco-Specific Carcinogen NNK Get access

[Qiuhan Hua](#), [Yufei Liu](#), [Meizhen Li](#), [Xueqi Li](#), [Wei Chen](#) ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 203–215, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac072>

Abstract ▲

タバコによって引き起こされる慢性炎症は、肺がん発生の重要なドライバーと考えられている。タバコ特有の発がん物質である 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) と炎症誘発物質である lipopolysaccharide (LPS) はタバコ煙の重要成分で、炎症誘発性の発がんへの関与が示唆されてきた。しかし、LPSを介した炎症が NNK誘発の腫瘍形成に及ぼす生物学的効果およびその基礎メカニズムは未だ不明である。本研究では、BEAS-2Bヒト気管支上皮細胞をNNK、LPSまたはその両方に短期間または長期間暴露した。その結果、NNK処理したBEAS-2B細胞において、急性LPS曝露が顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) およびインターロイキン (IL) -6の分泌を促進することを見いだした。

さらに、LPSの慢性的な暴露は、細胞増殖、細胞周期の変化、移動、クローン形成を促進し、NNKによる悪性形質転換プロセスを促進させた。以前、我々は、円形RNA circ_0035266が、miR-181d-5pをスポンジ化し、その下流標的DEAD-Box Helicase 3 X-Linked (DDX3X) の発現を調節することにより、NNK + LPSに対する細胞炎症を増強することを決定した。ここで、circ_0035266またはDDX3Xをノックダウンすると、NNK + LPSで形質転換したBEAS-2B細胞の増殖、細胞周期進行、移動が顕著に抑制され、一方、これらの遺伝子を過剰発現させると逆の効果が得られることを見出し、慢性炎症に起因する悪性化転換細胞の悪性化にcirc_0035266およびDDX3Xが癌化する役割を持つことが示されました。さらに、circ_0035266、miR-181d-5p、DDX3Xの制御関係は、肺がん組織群を用いてさらに確認された。以上のことから、本研究成果は、細胞性悪性形質転換モデルを用いた炎症駆動性腫瘍形成の理解に新たな知見をもたらし、化学発がんにおけるcirc_0035266の新たな腫瘍促進的役割を示唆するものである。

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

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

FEATURED

Febuxostat Increases Ventricular Arrhythmogenesis Through Calcium Handling Dysregulation in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes ^{FREE}

[Yue Zhu, Bingyu Zheng, Cheng Cai, Zhiqiao Lin, Huiyuan Qin ...](#)

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 216–224, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac073>

[Abstract](#) ▲

フェブキソスタットは、尿酸の生成を抑え、痛風発作を予防するために使用されるキサンチンオキシダーゼ阻害剤である。これまでの研究で、フェブキソスタットは、同じく高尿酸血症治療薬のアロプリノールと比較して、心房細動を含む心血管イベントのリスクが高いことが示唆されています。一方、我々の臨床では、フェブキソスタットに関連した心室頻拍（VT）事象が2例確認されました。フェブキソスタットの心筋細胞に対する催不整脈作用とそのメカニズムについては、まだ十分に解明されていません。本研究では、リアルタイム細胞解析とカルシウムトランジェントを用いて、フェブキソスタットがヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞（hiPSC-CM）の細胞毒性および電気生理学的特性に及ぼす影響について検討した。10 μ Mまでのフェブキソスタット処理では、細胞生存率に毒性を示さなかった。しかし、48時間のフェブキソスタット曝露により、用量依存的に不規則なカルシウム過渡変化の増加とカルシウム過渡変化の振幅の減少が見られた。さらに、RNA-seq解析により、フェブキソスタット処理群ではMAPKシグナル伝達経路、特にc-Jun N-terminal kinase（JNK）プロテインキナーゼが濃縮されていることが示唆された。3つの主要なプロテインキナーゼのウェスタンブロッティングにより、JNKの活性化が、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）やp38よりもむしろフェブキソスタット誘発性不整脈に関連していることが実証された。フェブキソスタットで処理したhiPSC-CMのカルシウム動態の機能障害は、JNKの阻害剤であるSP600125によって改善される可能性があることが示された。以上のことから、フェブキソスタットはカルシウム動態の異常により心室性不整脈の素因を増加させることが明らかとなった。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

The Postnatal Resolution of Developmental Toxicity Induced by Pharmacological Diacylglycerol Acyltransferase 2 (DGAT2) Inhibition During Gestation in Rats Get access

Natasha R Catlin, Christopher J Bowman, Sarah N Campion, Elise M Lewis, William S Nowland ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 225–236, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac077>

[Abstract](#) ▲

Ervogastat (PF-06865571) は、低分子のジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 (DGAT2) 阻害剤で、肝線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の経口治療剤として開発中です。DGAT2は、組織におけるトリグリセリド合成およびエネルギー代謝の調節に重要な酵素である。エルボガスタットの受胎能および発生毒性試験は、雌ラットおよびウサギで実施されました。雌ラットの生殖能力及びウサギの胚・胎児の発育に影響はなかった。妊娠ラットの器官形成期にエルボガスタットを投与すると、胎児体重が減少し、胎児の骨が曲がる頻度が高くなったが、生後28日目までに解消されたため、発達遅延に伴う一過性の変動であると考えられる。ラットにおける妊娠末期および授乳期までの長期投与（出生前および出生後の発達試験）では、皮膚の発達障害、子供の生存率の低下、成長遅延を引き起こした。ラットにおける発達影響のスペクトルは、意図された薬理作用（トリグリセリド代謝の変化）と一致し、骨格所見の一過性は、皮膚バリア発達への影響に敏感な妊娠後期の窓とともに、妊娠が確定すれば治療を中止できるヒトにおいて、意図しない妊娠初期のエルボガスタットに曝露した場合に潜在する有害発達影響の懸念を軽減するものである。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Preclinical Toxicological Assessment of A Novel siRNA, SLN360, Targeting Elevated Lipoprotein (a) in Cardiovascular Disease

David Rider, Simon Chivers, Julia Aretz, Mona Eisermann, Kathrin Löler ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 237–249, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac067>

[Abstract](#) ▲

SLN360は、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 結合型低分子干渉RNA (siRNA) で、リポタンパク質 (a) 関連の心血管リスクに対応する有望なプロフィールを有する肝標的の薬剤である。ここでは、主要な前臨床安全性試験で得られた知見について述べる。In vitroでは、SLN360は初代ヒト肝細胞においてLPAの発現を特異的に減少させ、関連するオフターゲット効果は見られませんでした。ラットでは、10 mg/kg皮下のSLN360は肝臓と腎臓に特異的に分布し（6時間後のピーク値はそれぞれ126または246 mg/g組織）、他のすべての試験臓器でピーク肝レベルの1%未満が観察されました。In vitroでは、遺伝毒性およびヒトEther-a-go-go Related Gene電流や炎症性サイトカイン産生への影響は認められなかった。一方、in vivoでは、ウサギ血清中にSLN360特異的な抗体は検出されなかった。ラットおよび非ヒト霊長類の29日間毒性試験において、SLN360はすべての用量で良好な忍容性を示しました。両種において、既知のGalNAc結合siRNAによる顕微鏡的变化が腎臓と肝臓で観察され、高用量ラットではアラニンアミノトランスフェラーゼとアルカリホスファターゼのわずかな上昇が観察された。所見は、これまでに報告されたsiRNA-GalNAcプラットフォーム関連の効果と一致し、すべての観察結果は可逆的であり、非悪性腫瘍と考えられた。カニクイザルでは、肝臓のLPAメッセンジャーRNAと血清リポ蛋白 (a) は、30日目および8週間の回復期間後に有意に減少した。安全性評価エンドポイントにおいて、用量に関連した変化は認められなかった。SLN360によるサイトカイン産生、補体活性化、小核形成はin vivoで観察されなかった。ここで示されたSLN360の毒性学的プロファイルは、既知のGalNAc siRNA効果に限定されており、SLN360に関連する他の毒性は認められていない。SLN360の前臨床プロファイルは、臨床試験への適合性を確認しました。

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

PreS/MD: Predictor of Sensitization Hazard for Chemical Substances Released From Medical Devices [Get access](#)

Vinicius M Alves, Joyce V B Borba, Rodolpho C Braga, Daniel R Korn, Nicole Kleinstreuer ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 250–259,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac078>

Abstract ▲

米国では、患者や医療従事者に接触する医療機器の市販前の規制当局への申請には、意図した使用中に機器から放出される可能性のある化学物質の適切な毒性評価が含まれていなければなりません。これらの物質は抽出物や溶出物とも呼ばれ、感作性/アレルギー性を誘発する可能性を評価する必要があり、従来はモルモット最大化試験 (GPMT) のような動物試験で行われてきた。しかし、基礎科学と応用科学の進歩は、計算科学的手法を含む新しいアプローチ手法を採用する機会を継続的に提供しており、その手法が適格であれば、動物実験手法に代わって規制当局への申請をサポートできる可能性がある。そこで我々は、GPMTの結果を迅速かつ正確に予測するための新しい計算ツールを開発し、**PreS/MD (Predictor of Sensitization for Medical Devices)** と名づけた。モデル開発を可能にするため、(1) GPMTの結果に関する最大の公開データセットを収集、キュレーション、統合し、(2) ディープラーニングを含む機械学習アルゴリズムを用いてGPMTの外部予測 (5重外部クロスバリデーションと新規化合物のテストの両方で評価した70~74%のバランスのとれた精度) 定量構造活性相関 (QSAR) モデルの開発に成功し、(3) 任意の分子のGPMT結果を予測することができるプレズ/MDモデルを統合した一般公開ウェブポータルを構築しました。PreS/MDは、医療機器の安全性評価において産業界と規制当局の両方の科学者によって使用され、毒性試験における動物の使用を代替、削減、または改良するのに役立つと期待しています。PreS/MDは、
<https://presmd.mml.unc.edu/> で自由に利用することができます。

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

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Blockade of Voltage-Dependent K⁺ Channels by Benztropine, a Muscarinic Acetylcholine Receptor Inhibitor, in Coronary Arterial Smooth Muscle Cells

Get access

Minji Kang, Jin Ryeol An, Hongliang Li, Wenwen Zhuang, Ryeon Heo ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 260–267, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac083>

Abstract ▲

ウサギ冠状動脈平滑筋細胞において、アセチルコリン・ムスカリン受容体阻害剤 **benztropine** の電位依存性K⁺ (Kv) チャンネルに対する作用を検討した。**Benztropine** は濃度依存的にKv電流を阻害し、見かけのIC₅₀値は6.11 ± 0.80 μM、Hill係数は0.62 ± 0.03であった。**Benztropine** は定常状態の活性化曲線をより正電位側に、定常状態の不活性化曲線をより負電位側にシフトさせたことから、**Benztropine** はチャンネル電圧センサーに作用してKvチャンネルを阻害することが示唆された。電車パルス（1または2Hz）誘発のKv電流は、**benztropine** 処理により効果的に減少した。さらに、Kv電流の不活性化の回復時定数は、**benztropine** に反応して有意に増加した。これらの結果から、**benztropine** は血管のKvチャンネルを使用（状態）依存的に阻害することが示唆された。**benztropine** の阻害効果はKv1.5阻害剤で前処理するとキャンセルされたが、Kv2.1阻害剤やKv7阻害剤で前処理しても明らかな変化はなかった。結論として、**benztropine** は濃度および使用（状態）依存的にKv電流を阻害した。**benztropine** によるKvチャンネルの阻害は、主にKv1.5サブタイプに關与していた。血管系疾患のある患者への**benztropine** の使用には制限が必要である。

[View article](#)

Gestational and Lactational Exposure to the Emergent Alternative Plasticizer 1,2-Cyclohexane Dicarboxylic Acid Diisononyl Ester (DINCH) Impairs Lipid Metabolism to a Greater Extent Than the Commonly Used Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in the Adult Rat Mammary Gland Get access

Bélinda Crobeddu, Antoine Jutras-Carignan, Élise Kolasz, Catherine Mounier, Bernard Robaire ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 268–286, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac076>

Abstract ▲

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) などのフタル酸系可塑剤は、その内分泌かく乱作用により、ホルモン依存性の乳腺の発達に影響を与える可能性があるため、内分泌かく乱作用を持つフタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) が使用されています。ここ数年、DEHPは1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジイソノニルエステル (DINCH) に一部置き換えられましたが、これも内分泌かく乱作用がある可能性があります。本研究の目的は、Sprague Dawley ラットを用いて、DEHP および DINCH への妊娠期および授乳期の曝露が乳腺の発達に及ぼす影響を理解することである。両可塑剤は、成体子孫の乳腺脂肪パッドの脂肪細胞を変化させ、そのサイズの減少、膜の折りたたみ、および脂質プロファイルの変調によって示された。DEHP 処理は、低用量および高用量でそれぞれ *Rxr α* および *Scd1* の発現を減少させたが、調査した他の遺伝子には影響を与えなかった。DINCHによる脂質代謝の調節は、思春期にはトリグリセリド合成、脂質輸送および脂肪分解に関与する遺伝子の発現が減少し、成熟期にはβ酸化経路の遺伝子および脂質の貯蔵と脂肪酸合成に関与する遺伝子の発現が、対照およびDEHP処理ラットと比較して増加することにより観察された。DINCH曝露後にのみ、さまざまな炎症マーカーの強いアップレギュレーションが観察された。これらの結果から、DINCHへの妊娠期および授乳期の曝露は、DEHP曝露よりも早期に、そして成体乳腺の脂質恒常性、脂肪形成および炎症状態により大きな影響を及ぼすことが示唆された。これらの影響が乳腺の健康状態に及ぼす長期的な影響については、まだ解明されていない。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

The Foam Cell Formation Associated With Imbalanced Cholesterol Homeostasis Due to Airborne Magnetite Nanoparticles Exposure

[Get access](#)

Haiyi Yu, Liting Xu, Tenglong Cui, Yu Wang, Baoqiang Wang ...

Toxicological Sciences, Volume 189, Issue 2, October 2022, Pages 287–300, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac079>

Abstract ▲

微小粒子状物質（PM）は、世界的に動脈硬化症（AS）の罹患率と死亡率を増加させる主要な環境原因であるが、ASの重要な病理過程である泡沫細胞形成に対するPM曝露の毒性成分および障害についてはほとんど知られていない。空気中の磁鉄鉱ナノ粒子はヒト血清中に検出され、動脈硬化プラーク中のマクロファージと必然的に遭遇し、マクロファージ由来の泡沫細胞の形成に障害を与える可能性があることが報告されている。我々は、PMの環境中濃度がマクロファージ由来泡沫細胞の形成を促進することを、実環境のPM曝露マウスと高脂肪食負荷マウスおよびアポリポ蛋白E欠損マウスのASモデルを使って包括的に明らかにした。in vitroモデルでは、泡沫細胞形成に対するPM処理の用量依存的な応答がさらに明確になった。興味深いことに、同じ濃度の非磁性粒子ではなく、空気中のマグネタイトNPsが泡沫細胞の形成を促進するPMの主要な毒性成分であることが示された。さらに、マグネタイトNPsの曝露はマクロファージにおけるコレステロールの異常蓄積を引き起こしたが、これはコレステロールのエステル化とは無関係に、コレステロールの流出の減衰とリポタンパク質の取り込みの促進に起因するものであった。さらに、マグネタイトNPは、コレステロール排出の重要なトランスポーターであるSR-B1のタンパク質のユビキチン化とその後の分解を促進することが明らかになった。これらの結果から、マグネタイトNPはPMによる泡沫細胞形成の重要な毒性因子であることが初めて明らかになり、PMによるASの発症機序にコレステロール代謝異常が関与しているという新たな知見がもたらされた。

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



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

Toxicological Sciences

Online ISSN 1096-0929

Print ISSN 1096-6080

Copyright © 2022 Society of Toxicology

Oxford University Press is a department of the University of Oxford. It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship, and education by publishing worldwide



Copyright © 2022 Oxford University Press

[Cookie policy](#)

[Privacy policy](#)

[Legal notice](#)

DeepL translation / AEIC trial