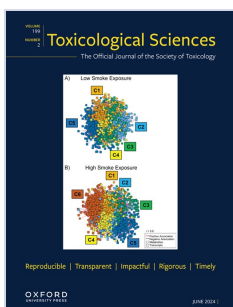


Browse issues

Year 2024

Issue Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 161–348

[Browse by volume](#)



Volume 199, Issue 2

June 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

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

Volume 199, Issue 2, June 2024

DISTINGUISHED HIGHLIGHT

Particulate threats: aryl hydrocarbon receptor, alveolar epithelium, environmentally persistent free radicals, and endothelial dysfunction FREE

Kymberly M Gowdy and Jonathan Shannahan

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 161–162,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae036>

[View article](#)

CONTEMPORARY REVIEW

Pluripotent stem cells for target organ developmental toxicity testing FREE

Xian Wu and others

出生前発達毒性研究は、環境物質、薬物、化学物質が胚や胎児の発達に及ぼす潜在的な悪影響を理解することに重点を置いている。従来の方法では動物実験が行われてきたが、倫理的な懸念やヒトに関連したモデルの必要性から、それに代わる方法が模索されている。多能性幹細胞（PSCs）は、あらゆる細胞型に分化するユニークな能力を持つ万能細胞であり、ヒトの発生を研究するための基礎的なツールとなっている。二次元（2D）PSCモデルは、その使いやすさと再現性の高さから、ハイスループットスクリーニングによく選ばれる。しかし、生体内環境の複雑さには欠ける。あるいは、オルガノイドのような三次元（3D）PSCモデルは、より生体内環境を彷彿とさせる組織構造や細胞間コミュニケーションを提供する。しかし、これらのモデルは作製や解析が複雑で、通常は高度で高価な技術が必要とする。本総説では、脳や心臓の系統に分化したヒトPSCsの使用における最近の進歩、および発生毒性学分野における重要な科学的疑問の解決に役立つ、PSCsと組み合わせることのできる新たなツールや方法について論じる。これらの進歩や新たなアプローチ法は、より適切で予測的な発達毒性評価の推進に沿ったものであり、革新的な技術とオルガノイドモデルを組み合わせることで、規制上の意思決定を進めることができる。

[View article](#)

SYSTEMATIC REVIEW

Assessment of associations between inhaled formaldehyde and lymphohematopoietic cancer through the integration of epidemiological and toxicological evidence with biological plausibility 

Melissa J Vincent and others

ホルムアルデヒドは、リンパ造血器（LHP）がんに関する結論はまちまちであるが、入口部位に対する発がん性が認められている。この系統的レビューでは、**NASEM**が推奨する構成要素を統合することにより、ホルムアルデヒドとLHPがんとの因果関係の可能性を評価する。件のげっ歯類の実験的バイオアッセイと16件のヒトの観察研究を、先験的プロトコルの実施に従って組み入れた。全ての研究はバイアスのリスク（RoB）について評価され、疫学研究についてはメタアナリシスが実施され、その後**GRADE**と**Bradford Hill**に基づく因果関係の構造化評価が行われた。RoB解析では、ホルムアルデヒド曝露の特徴づけが不十分で、交絡因子や効果修飾因子の調整が適切に行われていないため、疫学的エビデンスの信頼性を妨げる全身の限界が特定され、効果推定値が全身バイアスの影響を受けている可能性が高いことが示唆された。メタアナリシスでは、LHPのサブタイプによりメタSMRは0.50～1.51の範囲であり、ホルムアルデヒド吸入（曝露の有無で測定した場合）とLHPの転帰との有意な関連は確認されなかった。信頼性の高い動物バイオアッセイでは、LHP関連病変との関連は報告されていない。FAの吸入とLHPに関連付ける生物学的に妥当な説明は同定されず、主に全身への分布とin vivoでの遺伝毒性がないことから支持された。結論として、疫学的証拠、毒物学的データ、生物学的妥当性を総合すると、証拠の一部で報告された一貫性のない関連性は、因果関係があるとは考えられなかった。ここで明らかになった全身的なバイアスの影響を定量的に評価することで、因果関係をより正確に把握し、リスク評価に役立てることができる。

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

FORUM

Towards a more effective REACH legislation in protecting human health

[Get access](#)

Lode Godderis and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 194–202,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae025>

人工的な製品が文明病のリスク増加に大きく寄与していることを示す証拠が増えつつある。この記事では、ベルギーの化学物質登録・評価・認可・制限（REACH）委員会が、REACHの運用について批判的な見解を示している。現在の規制の枠組みは、現代の科学技術によって生み出されたデータを考慮して、さらに進化する必要がある。市場参入前だけでなく、市場参入後も評価プロセスを改善する必要がある。客観性、透明性、市場参入後のフォローアップを最適化することができる。さらに、混合影響に関する規制のためのガイダンス文書が存在しない。さらに、規制措置までの期間が長いことも大きな懸念事項である。意思決定には数年を要することが多く、生産者とエンドユーザーの双方に不確実性をもたらしている。最初に提案された改善策は、客観性、透明性を保証し、コンプライアンスをチェックし改善するための、独立した毒性試験の実施である。「データなし、市場なし」の原則は、危険な化学物質が市場に出回るのを防ぐことができる。さらに、新しい試験を導入することで、内分泌かく乱作用、神経毒性、免疫毒性などのエンドポイントに関する情報を改善することができる。異なる情報源からのデータを統合し、推定暴露量と比較する適応された規制の枠組みが必要である。迅速な毒物学的バッテリー試験とトキシコキネティック試験は、意思決定のスピードを向上させる可能性がある。このように、現行のREACH法を改善するいくつかの改善策が提案されている。

[View article](#)

BIOMARKERS

Cytokeratin-18 is a sensitive biomarker of alanine transaminase increase in a placebo-controlled, randomized, crossover trial of therapeutic paracetamol dosing (PATH-BP biomarker substudy)

Kathleen M Scullion and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 203–209,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae031>

薬剤性肝障害（DILI）は、臨床医学や医薬品開発における課題である。パラセタモール過量投与後のDILIを検出する高感度の新規バイオマーカーが同定されている。本研究の目的は、治療用量のパラセタモールを14日間投与した試験におけるバイオマーカーの性能を評価することである。PATH-BP試験は、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。被験者（ $n=110$ ）は、1日4回1gのパラセタモールまたはプラセボを2週間投与する群に無作為に割り付けられ、その後2週間のウォッシュアウトを経て代替治療に移行した。両群とも0日目（ベースライン）、4日目、7日目、14日目に採血を行った。すべての患者でアラニントランスアミナーゼ（ALT）活性が測定された。マイクロRNA-122（miR-122）、サイトケラチン-18（K18）、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）は、パラセタモール治療でALTが上昇した（ベースラインから50%以上）患者で測定した。49人（45%）でALTが上昇した。3つのバイオマーカーはすべてALTピーク時に上昇した（K18パラセタモール群： $18.9 \pm 9.7 \text{ ng/ml}$ 、プラセボ群： $11.1 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$ 、ROC-AUC = 0.80、95%CI 0.71–0.89、miR-122： $15.1 \pm 12.9 \text{ fM}$ V $4.9 \pm 4.7 \text{ fM}$ 、ROC-AUC = 0.83、0.75–0.91、GLDH： $24.6 \pm 31.1 \text{ U/l}$ V $12.0 \pm 11.8 \text{ U/l}$ 、ROC-AUC = 0.66、0.49–0.83）。すべてのバイオマーカーはALTと相関していた（K18 $r = 0.68$ 、miR-122 $r = 0.67$ 、GLDH $r = 0.60$ ）。感度を評価するため、ALTピーク前の来院時（平均3日前）にバイオマーカーの性能を分析した。K18はその後のALT上昇を同定した（K18 ROC-AUC = 0.70, 0.59–0.80; miR-122 ROC-AUC = 0.60, 0.49–0.72, ALT ROC-AUC = 0.59, 0.48–0.70; GLDH ROC-AUC = 0.70, 0.50–0.90）。ばらつきはALTとK18で最も小さかった。結論として、K18はALT、miR-122、GLDHよりも感度が高く、試験や臨床におけるDILIの早期同定に重要な有用性を持つ可能性がある。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Ethynylestradiol feminizes gene expression partly in testis developing as ovotestis and disrupts asymmetric Müllerian duct development by eliminating asymmetric gene expression in Japanese quail embryos [Get access](#)

Natsuko Abe and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 210–226,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae033>

鳥類の胚において、ゼノエストロゲンは生殖器官、特に精巣とミューラー管（MD）に異常を引き起こす。しかし、その分子メカニズムはまだ十分に解明されていない。我々は、エチニルエストラジオール（EE2）曝露がニホンウズラ胚の生殖器官発生に関連する遺伝子発現に及ぼす影響を調べた。逆転写定量ポリメラーゼ連鎖反応

（RT-qPCR）解析の結果、EE2曝露後の卵巢様組織を含む左精巣では、右精巣と比較して、ステロイド生成酵素

（P450_{sc}c、P450₁₇α、リアーゼ、3β-HSD）およびエストロゲン受容体-βの遺伝子が高発現していた。EE2なしでは、これらの遺伝子発現に非対称性は認められなかった。EE2は女性MDの肥大を誘導し、男性MDの萎縮を左右ともに抑制した。女性MDのRNAシーケンシング解析では、EE2非存在下で、発育中の左MDと萎縮した右MDの間で1,366個の異なる発現遺伝子が示され、これらの遺伝子は、細胞増殖、移動・分化、血管新生など、器官形成に関連するGene Ontologyの用語に富んでいた。しかし、EE2は非対称発現遺伝子を21個に減少させた。RT-qPCR解析によると、細胞周期の進行やがん化を促進する遺伝子は、右側のMDよりも左側のMDで高発現していたが、EE2は右側のレベルを増加させることで、このような非対称な遺伝子発現を解消した。

EE2に暴露された雄は、両方のMDでこれらの遺伝子の過剰発現を示した。この研究により、鳥類の生殖器官におけるゼノエストロゲンによる異常の分子基盤の一部が明らかになった。EE2は、卵巣として発達する左の精巣の遺伝子発現を部分的に女性化し、MDの発達の基礎となる非対称な遺伝子発現を打ち消すことによって、両側のMDの奇形を誘導する可能性がある。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

FEATURED

Development of a human liver microphysiological coculture system for higher throughput chemical safety assessment FREE

Blanche C Ip and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 227–245,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae018>

全身循環中の化学物質は、肝臓で異種生物代謝を受け、代謝物を生成し、親化合物と比較して変性毒性を示すことがある。この論文では、生理学的に適切なヒト肝代謝の存在下で標的組織に対する毒性を測定するための、よりスループットの高い96ウェルフォーマットの2チャンバー肝-臓器共培養モデルについて述べる。この2チャンバーシステムは、中央のウェル（標的組織）と外側のリング状のトラフ（ヒト肝臓組織）からなる各ウェル内にハイドロゲルが形成されている。標的組織チャンバーは、3次元（3D）スフェロイド状の微小組織、または2次元（2D）細胞単層が入るように構成することができる。培養液と化合物は、2つのチャンバー間を自由に拡散する。ヒト分化HepaRG肝細胞が3次元ヒト肝マイクロティッシュの形成に使用され、17日間にわたって肝バイオマーカー（アルブミン、アシアロ糖タンパク質受容体、第I相チトクロームP450 [CYP3A4]酵素、多剤耐性関連タンパク質2トランスポーター、グリコーゲン）の強固なタンパク質発現を示し、第I/II相酵素活性を示した。組織学的および超微細構造学的分析により、HepaRG微小組織は、豊富なミトコンドリア、小胞体、胆管腔を含む分化肝細胞表現型を示すことが確認された。

肝臓微小組織のゾーネーション特性は、異なる培地サプリメントでの成熟により、容易に調節することができた。さらに、我々の概念実証研究では、ヒト肝臓代謝の存在下で、テストステロンが介在するアンドロゲン受容体反応を評価する際に、この共培養モデルが有効であることを実証した。この肝臓-臓器共培養系は、薬物/化学物質の代謝依存性生物活性評価のための実用的で、よりスループットの高い試験プラットフォームを提供し、ヒト曝露の生物学的効果と潜在的毒性をよりよく再現します。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Inhalation of particulate matter containing environmentally persistent free radicals induces endothelial dysfunction mediated via AhR activation at the air-blood interface [Get access](#)

Ankit Aryal and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 246–260,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae007>

環境残留性フリーラジカル（EPFR）を含む粒子状物質（PM）は、有機廃棄物の不完全燃焼によって形成され、その結果、酸化還元活性を持つ遷移金属を含むPM表面に汚染物質が化学吸着する。マウスを用いた先行研究では、EPFRの吸入は内皮依存性の血管拡張を障害した。これらの所見は、肺の気血界面を形成する肺胞II型（AT-II）細胞におけるアリール炭化水素受容体（AhR）の活性化と関連していた。したがって、AT-II細胞におけるAhR活性化は、肺末梢の内皮機能障害を促進するメディエーターの全身的放出を促進するという仮説を立てた。

我々の仮説を検証するため、雌雄マウスのAT-II細胞でAhRをノックダウンし、ろ過空気と比較して280 g/m³EPFR_{lo} (2.7e+16ラジカル/g) またはEPFR (5.5e+17ラジカル/g) に1日4時間または5日間曝露した。AT-II-AhRの活性化はEPFRを介した内皮機能障害を誘発し、内皮依存性の血管弛緩を59%減少させ、eNOSの発現を50%減少させた。また、肺のエンドセリン-1 mRNAレベルと血漿中のペプチドレベルをパラクリン様式で増加させ、可溶性血管細胞接着分子-1とiNOS mRNA発現も、おそらくNF-κBの活性化を介して増加させた。最後に、AhR依存的な抗酸化反応シグナルの増加は、EPFRに暴露された同腹のコントロールマウスの肺における3-ニトロチロシンレベルの増加と相まって、AT-II AhR KOマウスではなく、ATII特異的なAhR活性化が酸化ストレスと硝酸ストレスを促進することを示唆した。このように、気血界面におけるAhRの活性化は、肺末梢で観察される内皮機能障害を、潜在的には全身性メディエーターの放出を介して媒介する。

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

Organophosphate ester flame retardants and plasticizers affect the phenotype and function of HepG2 liver cells Get access

Dongwei Yu and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 261–275,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae034>

難燃剤や可塑剤として使用される有機リン酸エステル (OPEs) への暴露は、脂肪肝疾患の発症率上昇を含む様々な健康への悪影響と関連している。本研究の目的は、カナダのハウスダストから検出された6種類のOPEsが、HepG2肝細胞の表現型と機能に及ぼす影響を調べることであった。ハイコンテンツイメージングを用いて、細胞の生存、ミトコンドリア、酸化ストレス、脂質滴、リソソームに対するこれらのOPEの影響を調べた。オートファジー/リポファジー経路への影響は、共焦点顕微鏡を用いて評価した。

リアリールOPE（イソプロピル化トリフェニルホスフェート [IPPP]、トリス（メチルフェニル）ホスフェート [TMPP]、トリフェニルホスフェート [TPHP]）は、非トリアリールOPE（トリス（2-ブトキシエチル）ホスフェート [TBOEP]、トリス（1-クロロ-2-プロピル）ホスフェート [TCIPP]、トリス（1,3-ジクロロ-2-プロピル）ホスフェート [TDCIPP]）よりも細胞毒性が強かった。ほとんどのOPEに暴露すると、総ミトコンドリアが増加し、活性酸素種が減少し、総脂質滴面積とリソソーム強度が増加した。効力の順位付けは、最低基準濃度／投与等価用量法および毒性的優先順位指数分析を用いて行われ、すべての表現型エンドポイントを統合した。IPPP、TBOEP、およびTPHPは最も強力なOPEとしてランク付けされ、TMPP、TCIPP、およびTDCIPPは比較的生物活性が低かった。共焦点顕微鏡による分析では、IPPPは脂質滴（PLIN2）、リソソーム（LAMP1）、オートファゴソーム（p62）の共局在を低下させ、オートファジーを阻害することが示された。対照的に、TBOEPは、バフィロマイシンA1によって誘導されたオートファジーの阻害および／またはオートファジー流束の増加から細胞を救済した。これらのデータから、OPEはHepG2細胞に悪影響を及ぼすことが示された。さらに、OPE誘発性のオートファジー調節異常は、OPE曝露と肝臓脂質ホメオスタシスへの悪影響との関連に寄与している可能性がある。

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

IMMUNOTOXICOLOGY

The aryl hydrocarbon receptor differentially modulates the expression profile of antibody isotypes in a human B-cell line [Get access](#)

Mili S Bhakta-Yadav and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 276–288,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae035>

2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン（TCDD）は難分解性の環境汚染物質であり、アリール炭化水素受容体（AhR）に対して高親和性のリガンドである。動物モデルでは、TCDDによるAhR活性化は一般に抗体分泌を阻害する。

かし、これがヒトの抗体産生につながるかどうかは、あまり明らかではない。本研究では、Igを分泌するように刺激し、他のIgアイソタイプへのクラススイッチ組換えを起こすことができるヒトバーキットリンパ腫B細胞株（CL-01）を用いて、CD40L+IL-4刺激によるヒトIgアイソタイプ発現プロファイルに対するAhR活性化または拮抗作用の影響を評価した。その結果、AhRアゴニスト（TCDDとインジルビン）は、IgMやIgAの分泌にはほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。しかしながら、AhRの活性化は刺激によるIgG分泌を有意に阻害し、この効果はAhRアンタゴニストCH223191によって逆転した。IgM、IgG1-4、IgA1-2およびIgEをそれぞれコードするC、C γ 1-4、C α 1-2およびC ϵ のIg重鎖（IgH）定常領域遺伝子の発現を評価したところ、差違が認められた。CとC α 2の転写産物は刺激やAhRアゴニストの影響を受けなかったが、AhRの活性化は刺激によって誘導されたC γ 2-4とC ϵ のmRNA転写産物を有意に阻害し、これはAhR拮抗作用によって逆転した。特に、外因性AhRリガンド非存在下でのAhR拮抗作用は、IgGおよびIgAの分泌ならびにC γ 2-4およびC ϵ の発現を有意に増加させた。これらの結果は、AhR活性の変性がIgHアイソタイプの発現プロファイルと抗体分泌を異なって変更し、その一部は細胞刺激に依存している可能性を示唆している。人為的、工業的、製薬的、食餌的、細菌的由来の様々な化学物質がAhRに結合するため、環境暴露がAhR活性を変性（活性化または阻害）させる能力は、免疫機能や抗体関連疾患状態に直接的な影響を及ぼす可能性がある。

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

Trichloroethylene metabolite modulates DNA methylation-dependent gene expression in Th1-polarized CD4⁺ T cells from autoimmune-prone mice

Get access

Samrat Roy Choudhury and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 289–300,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae032>

トリクロロエチレン (TCE) は工業用溶剤であり、CD4+ T細胞の活性化と自己免疫疾患に関連する広範な環境汚染物質である。先行研究では、自己免疫疾患に罹患しやすいマウスの飲料水に含まれるTCEへの暴露が、インターフェロン- γ (IFN- γ) を分泌するTh1様表現型を持つエフェクター/メモリーCD4+ T細胞を拡大することが示された。しかしながら、TCE暴露によってCD4+ T細胞がどのようにこの炎症性Th1サブセットに偏るかは、ほとんど知られていない。以前に観察されたように、TCE暴露は、精製されたエフェクター/メモリーCD4 T細胞において、転写抑制に関連するゲノム領域の過剰メチル化と関連していた。我々は、TCEが、CD4+ T細胞がナイーブからエフェクター表現型に分化する際の転写的および/またはエピジェネティックなプログラミングを調節するという仮説を立てた。本研究では、自己免疫に罹患しやすい雌雄のMRL/MpJマウスから精製したナイーブCD4 T細胞を、*in vitro*でTCEの酸化代謝物であるトリクロロアセトアルデヒド水和物 (TCAH) の存在下または非存在下で4日間、生体外で活性化させ、Th1サブセットへと極性化させた。Th1細胞または活性化された非極性化細胞について、RNA-seq評価とDNAメチル化のための還元型バイサルファイト配列決定が行われた。その結果、TCAHが遺伝子プロモーターのDNAメチル化レベルを変更することによって、Ifngを含む免疫反応や自己免疫に関与する主要遺伝子を制御する能力があることが示された。興味深い性差が観察され、ほとんどの場合、その効果は男性に比べて女性でより強固であった。結論として、TCAHを介したTCEは、CD4+ T細胞における遺伝子発現をエピジェネティックに制御する。これらの結果は、自己免疫のメカニズム解明や将来の治療薬に示唆を与える可能性がある。

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

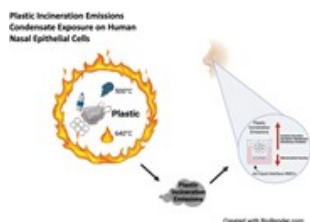
MIXTURES TOXICOLOGY

FEATURED

Emissions from plastic incineration induce inflammation, oxidative stress, and impaired bioenergetics in primary human respiratory epithelial cells FREE

Keith Rogers and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 301–315,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae038>



Text

Graphical

プラスチック焼却排出物（PIEs）への吸入暴露は、20世紀に主流となって以来、プラスチックの生産と廃棄物の発生が劇的に増加したため、人間との関連性が高まっている問題である。我々は、このような暴露が呼吸器上皮の損傷や機能障害を引き起こすかどうかを理解するために、ヒト鼻上皮細胞（HNECs）に対するPIEsの影響を調べた。男性および女性ドナーの初代HNECを気液界面（ALI）で培養し、16HBE細胞をカバースリップ上で培養した。プラスチック焼却から発生した凝縮煙を、火炎（640℃）およびくすぶり（500℃）の温度で処理し、その後細胞をこれらの物質に5～50 g/cm²の濃度で曝露した。HNECはミトコンドリア機能障害を、16HBE細胞はグルタチオン酸化をリアルタイム分析で評価した。HNECの培養上清と全RNAを曝露後4時間目に採取し、サイトカインと遺伝子発現を解析した。その結果、PIEsはHNECにおいて炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害を急性に誘導し、焼却温度が生物学的応答を修飾することが示された。特に、火炎およびくすぶりPIEからの凝縮物は、5 g/cm²および20 g/cm²濃度で、サイトカインIL-8、IL-1β、IL-13のHNEC分泌を有意に増加させ、また、CYP1A1およびCYP1B1などの異種物質代謝経路および遺伝子の発現を有意に増加させた。

50 g/cm²の火炎PIEのみが、16HBEのグルタチオン酸化を有意に増加させ、HNECミトコンドリアの呼吸とATP産生を減少させた。インパクトステートメント 我々のデータは、PIE暴露に関連する生物学的結果に対する焼却温度の影響を明らかにし、PIEs暴露に関連する呼吸器疾患を評価する際の因子としての温度の重要性を強調した。

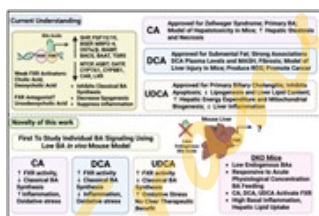
[View article](#) [Supplementary data](#)

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Characterization of individual bile acids *in vivo* utilizing a novel low bile acid mouse model [Get access](#)

Rulaiha Taylor and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 316–331,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae029>



Text

Graphical

胆汁酸（BAs）は、最初に肝臓でCYP7A1とCYP27A1によってそれぞれ古典経路と代替経路で合成されるシグナル伝達分子である。BAsはコレステロールのクリアランス、脂質の腸管吸収に不可欠であり、ファルネソイドX受容体（FXR）の内因性モジュレーターでもある。FXRはBAのホメオスタシスと腸-肝臓クロストークの維持に重要である。生体内での複雑な反応と適切な動物モデルの欠如が、個々のBAの機能の理解を妨げている。本研究では、新規の低BAマウスモデル（Cyp7a1-/-/Cyp27a1-/-, DKO）を用いて、生理的/非肝毒性濃度のコール酸（CA）、デオキシコール酸（DCA）、ウルソデオキシコール酸（UDCA）を3日間摂取させたときの*in vivo*での影響を明らかにした。

肝障害、BAレベルおよび組成、FXR-線維芽細胞増殖因子15 (FGF15) 軸によるBAシグナル伝達が測定された。全体として、DKOマウスにおける高い基礎炎症と脂質代謝の変更は、低いBAと関連している可能性があった。CA、DCA、UDCA摂取は組織特異的にFXRシグナルを活性化した。CAとDCAは同様に組織のBAプロファイルを疎水性の低いものに変更したが、UDCAはより疎水性の組織BAプールを促進し、プロファイルは非12 α -OH BAと二次BAにシフトした。しかし、UDCAは期待されたような明白な保護効果は示さなかった。これらの知見により、肝生理および病態におけるBA-FXRシグナル伝達および全体的なBAホメオスタシスに対する、個々のBAの正確な影響をin vivoで明らかにすることができる。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Repeated exposure to eucalyptus wood smoke alters pulmonary gene and metabolic profiles in male Long-Evans rats [Get access](#)

Samuel J Cochran and others

Toxicological Sciences, Volume 199, Issue 2, June 2024, Pages 332–348,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae040>

山火事の煙への曝露は、急性および慢性の心肺疾患と関連しており、木煙への曝露を繰り返し経験する野焼き消防士には特に注意が必要である。このような集団において、木煙曝露が肺疾患負荷を増加させる根本的な病態生理をよりよく理解することが必要である。我々は、木材煙曝露が肺機能障害、肺炎症、将来の肺合併症に関連する遺伝子発現プロファイルを生じさせるという仮説を立てた。雄性Long-Evansラットを、低濃度 ($11.0 \pm 1.89 \text{ mg/m}^3$) と高濃度 ($23.7 \pm 0.077 \text{ mg/m}^3$) の2種類の濃度のユーカリくん煙に2週間にわたって断続的に曝露した。全身のプレチスモグラフィーを終始断続的に測定した。トランスクリプトミクスとメタボロミクスのために、最終曝露の24時間後に肺組織と洗浄液を採取した。

煙曝露の増加により、気管支肺胞洗浄液中の好中球と選択的サイトカインが上昇した。合計3446遺伝子が高濃度煙曝露群のラットの肺で差次的に発現し、低濃度煙曝露群ではわずか1遺伝子（Cd151）であった。高濃度煙曝露群で変性した遺伝子は、**Eukaryotic Initiation Factor 2** ストレスおよび酸化ストレス応答の変化を反映しており、メタボロミクス解析と一致していた。xMWAS統合解析により、煙曝露は酸化ストレス、肺形態形成、腫瘍増殖経路に関連する経路を有意に変更することが明らかになった。これらの結果は、ユーカリの木煙への2週間の断続的な曝露が、将来の肺疾患発症を予測する肺のトランスクリプトームおよび代謝の変化をもたらすことを示している。これらの知見を総合すると、野焼き消防士にみられる慢性肺疾患の一因と考えられる細胞内シグナル伝達経路についての知見が得られる。

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



Front Matter



Table of Contents

[All issues](#)