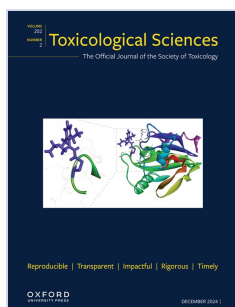


Browse issues

Year 2024

Issue Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 153–313

[Browse by volume](#)



Volume 202, Issue 2

December 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 202, Issue 2, December 2024

EDITORIAL

Thank You, ToxSci 2024 Reviewers FREE

Jeffrey M Peters

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 153–156,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae128>

Toxicological sciences 誌の査読は、専門家によるボランティア活動に依存しています。この場をお借りして、*Toxicological sciences* 誌に時間、エネルギー、専門知識を提供してくださる査読者の皆様に感謝申し上げます。私たちは皆、査読者の仕事について明確で偏りのない査読を行い、作成し、提出することが些細な仕事ではないことを知っています。*Toxicological sciences* に掲載される論文は、再現性があり、透明性が高く、インパクトがあり、厳密で、タイムリーであり、毒性学の幅広い分野をリードしています。

以下に挙げる査読者の多くが、著者にタイムリーな提案を提供することで、さらに一步踏み込んでいることは注目に値します。また、経験の浅い査読者の指導にボランティアで時間を割いている人も多く、査読プロセスと毒性科学に対するさらに高いレベルのコミットメントを示しています。

私は、現在著者である方、および将来著者となる可能性のある方すべてに、連絡先情報、主な専門分野、キーワードを含め、<https://mc.manuscriptcentral.com/toxsci>、毎年ユーザープロフィールを見直すことをお勧めします。この情報の正確性を確保することは、正確な査読者の割り当てとデータベース検索のためにこの情報を頼りにしている編集者の仕事を大いに助けます。

[View article](#)

CONTEMPORARY REVIEW

Fine particulate matter and osteoporosis: evidence, mechanisms, and emerging perspectives FREE

Jiyang Zhang and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 157–166,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae109>

大気汚染、特に空気力学的直径 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質

(PM_{2.5}) は、肺だけでなく複数の臓器に悪影響を及ぼすことが認識されてきた。その中でも骨への影響が注目され始めた。この総説では、PM_{2.5}曝露と骨の健康に関する疫学的、動物学的、細胞的研究、およびPM_{2.5}が誘発する骨格合併症を伴う疾患に関する研究を取り上げる。疫学研究から得られた新たな証拠は、PM_{2.5}曝露と骨粗鬆症や骨折の発生率との間に正の相関があり、骨密度との間には負の相関があることを示している。実験的研究では、PM_{2.5}が炎症反応、酸化ストレス、内分泌かく乱作用を通じて破骨細胞と骨芽細胞の代謝バランスを崩し、骨量減少と骨粗鬆症を誘発することが実証されている。

さらに、この総説では、PM2.5が他の臓器の病理学的変化を介して骨の恒常性を損なう二次的メカニズムも提唱しており、環境汚染物質と骨の健康との間の複雑な相互作用に新たな視点を提供している。結論として、この最新の総説は、骨への悪影響という点で、PM2.5の見落とされがちな危険因子を強調し、一次および二次毒性のメカニズムを解明している。PM2.5が誘発する骨障害の分子メカニズムを解明し、効果的な介入戦略を開発するためには、さらなる注意が必要である。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

Development and safety of investigational and approved drugs targeting the RAS function regulation in RAS mutant cancers Get access

Jinjin Li and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 167–178,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae129>

RAS遺伝子ファミリーは、遊走、生存、代謝、その他の重要な生物学的プロセスなど、重要な細胞活動を制御する上で中心的な位置を占めている。RASシグナル伝達カスケードの活性化は、様々な癌の発生に役立っている。いくつかのRAS阻害剤は、その実質的な抗腫瘍効果により米国食品医薬品局（FDA）から承認を得ているが、その広範かつ重篤な副作用は、臨床における実用化を著しく抑制している。したがって、これらの有害事象を包括的に理解し、的確な管理ガイドライン、適切な間欠投与スケジュール、革新的な併用レジメンを確立することにより、RAS阻害剤の臨床的安全性を確保することが急務である。本総説では、がん治療におけるRAS阻害剤の進化を中心に、これらの阻害剤に関連する一般的な副作用、その基礎となるメカニズム、および軽減のための潜在的な戦略について掘り下げる。

[View article](#)

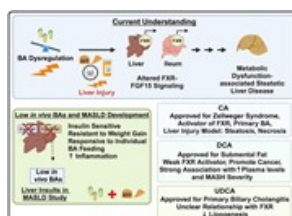
BIOMARKERS

Effects of therapeutically approved individual bile acids on the development of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis a low bile acid mouse model

Get access

Rulaiha Taylor and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 179–195,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae110>



Text

Graphical

胆汁酸（BA）シグナル伝達異常は、代謝機能障害に伴う脂肪性肝疾患（MASLD）発症の重要な病因である。CYP7A1およびCYP27A1から始まる経路によって肝臓で合成される多様なシグナル伝達分子であるBAは、ファルネソイドX受容体（FXR）の内因性モジュレーターである。FXRの活性化は、BAの恒常性を維持し、脂質代謝を制御し、炎症を抑制する上で極めて重要である。さらに、BAは膜受容体や腸内細菌叢と相互作用し、エネルギー消費と腸の健康を調節している。生体内におけるBAの複雑な調節と適切な動物モデルの欠如は、個々のBAの機能、特にMASLD発症時の機能の理解を妨げている。以前、我々は、低BAマウスモデルであるCyp7a1/Cyp27a1ダブルノックアウトマウス（DKOマウス）において、個々のBAsの急性摂取が脂質、炎症、酸化ストレス経路に異なる影響を及ぼすことを明らかにした。今回、我々は、生理的濃度のコール酸（CA）、デオキシコール酸（DCA）、ウルソデオキシコール酸（UDCA）が、DKOマウスのMASLD発症にどの程度影響するかを調べた。

その結果、これら3種類のBAは、肝および腸FXRを活性化する能力、脂質恒常性を破壊する能力、炎症および線維症を調節する能力に差があることが示された。さらに、UDCAはこれらの低BAマウスにおいて腸FXRを活性化した。DKOマウスにおけるCAおよびDCA摂取後の脂質の取り込みと代謝における有意な変化は、遺伝子型によるコレステロールと脂質の取り扱いの違いを示している。全体として、DKOマウスはCAおよびDCAを摂取した場合、体重増加には弱かったが、MASH食によって誘発された炎症および線維化にはより感受性が高かったのに対し、WTマウスは対照食を摂取した場合、CAによって誘発された線維化にはより脆弱であった。

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

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

EDITOR'S CHOICE

Pharmacokinetic analysis of nicotine and its metabolites (cotinine and *trans*-3'-hydroxycotinine) in male Sprague-Dawley rats following nose-only inhalation, oral gavage, and intravenous infusion of nicotine FREE

Yunan Tang and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 196–209,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae120>

ニコチンはタバコに含まれるアルカロイドである。ヒトがニコチンに暴露されるのは、主にタバコ製品の使用を通じてである。現在までのところ、動物におけるニコチンの薬物動態データは限られている。この研究では、雄性Sprague-Dawleyラットを、ビヒクル（および/または空気）または4用量のニコチンに、鼻からの吸入（INH）、経口経口投与（PO）、静脈内投与（IV）で曝露した。血漿、6組織（脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、筋肉）、尿を投与後5分から48時間までの複数の時点で採取した。ニコチン、コチニン、トランス-3'-ヒドロキシコチニン（3-OH-コチニン）の濃度を測定し、

薬物動態プロファイルを各経路の4用量間で比較した。その結果、ニコチン単回投与後のニコチンのバイオアベイラビリティは、経口投与で53%であった。すべての投与経路および投与量において、ニコチンは6組織すべてに速やかに分布した；腎臓のニコチンおよびコチニン濃度が最も高く、肺の3-OH-コチニン濃度が最も高かった；ニコチンはコチニンに広範に代謝され、コチニンは3-OH-コチニンにはそれほど代謝されなかった；血漿中ニコチン、コチニン、3-OH-コチニンの排泄は一次動態に従った；血漿中ニコチンはコチニンまたは3-OH-コチニンよりも半減期が短かった；血漿中ニコチン、コチニン、3-OH-コチニンの半減期は用量および経路に依存しなかった；ニコチンとコチニンが主な尿中排泄物であり、次いで3-OH-コチニンが排泄された。血漿、組織および尿中のニコチン、コチニンおよび3-OH-コチニン濃度は用量依存的に上昇した。これらの研究結果は、さまざまな曝露経路におけるニコチン、コチニン、3-OH-コチニンの薬物動態の理解を深めるものである。

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

CARCINOGENESIS

Urinary bladder carcinogenic potential of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in humanized-liver mice Get access

Shugo Suzuki and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 210–219,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae119>

4,4'-メチレンビス(2-クロロアニリン)(MOCA)の職業曝露は、日本の工場働く従業員の膀胱癌のリスク上昇と関連しており、泌尿器膀胱癌の危険因子としての重要性を示している。膀胱発がんにおけるMOCAの代謝の役割を調べるため、非ヒト化マウス (F1-TKm30マウス) およびヒト化肝マウスにMOCAを4週間および28週間投与した。MOCAによる代謝酵素発現の変化、代謝産物形成、膀胱上皮への影響を2つのモデルで比較した。

4週目に、MOCA暴露はヒト化肝マウスの尿路上皮に単純過形成、細胞増殖およびDNA損傷を誘発したが、ヒト化しないマウスではこれらの影響は観察されなかった。特に、ヒト化肝マウスの尿中の4-アミノ-4'-ヒドロキシルアミノ-3,3'-ジクロロジフェニルメタン (N-OH-MOCA) 濃度は、4週目の時点で非ヒト化マウスの10倍以上であった。さらに、2つのモデル間でチトクロームP450アイソフォームの発現に明確な違いが観察された。いずれの群においても投与28週後に膀胱腫瘍は検出されなかったが、これらの知見は、N-OH-MOCAがヒトにおけるMOCAの発がん性に大きく寄与していることを示唆している。

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

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

Schisandrin C prevents regorafenib-induced cardiotoxicity by recovering EPHA2 expression in cardiomyocytes [Get access](#)

Bo Xu and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 220–235,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae127>

レゴラフェニブは、血管新生、間質性、発癌性受容体チロシンキナーゼの経口マルチキナーゼ阻害薬であり、転移性大腸癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌の治療薬として米国食品医薬品局および欧州医薬品庁から承認されている。しかし、レゴラフェニブによる心毒性は死亡リスクを増加させる。レゴラフェニブが心筋細胞のミトコンドリア機能障害を引き起こすという報告はあるが、レゴラフェニブ誘発性心毒性の分子機序はあまり知られておらず、介入戦略が急務である。ここでは、ビヒクルまたは200 mg/kgのレゴラフェニブを毎日42日間マウスに経口投与するか、8、16、または32 Mのレゴラフェニブで心筋細胞株を処理した。その結果、レゴラフェニブは心筋細胞においてアポトーシス、ミトコンドリア傷害、およびDNA傷害を引き起こす可能性があることがわかった。

メカニズム的には、レゴラフェニブはAKTシグナルを阻害するEPHA2の発現を低下させ、心筋細胞のアポトーシスと心毒性を引き起こす。さらに、プラスミドによるEPHA2の過剰発現または天然物であるシサンドリンCによってEPHA2の発現を回復させると、レゴラフェニブによる心毒性を予防できることを示した。これらの知見は、レゴラフェニブがEPHA2の発現を低下させることにより心筋細胞のアポトーシスと心傷害を引き起こすこと、およびシサンドリンCがEPHA2の発現を回復させることによりレゴラフェニブ誘発心毒性を予防できることを示し、レゴラフェニブ誘発心毒性の管理戦略の可能性を提供し、レゴラフェニブの安全な臨床応用に有益である。

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

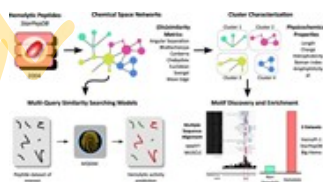
COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

EDITOR'S CHOICE

Unraveling the hemolytic toxicity tapestry of peptides using chemical space complex networks FREE

Kevin Castillo-Mendieta and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 236–249,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae115>



Text

Graphical

ペプチドは有望な治療薬として浮上してきた。しかし、その可能性は血液毒性によって妨げられている。ペプチドの血液毒性を理解することは、安全で効果的なペプチドベースの治療薬を開発する上で極めて重要である。ここでは、ペプチドの血毒性タペストリーを解明するために、化学空間複合ネットワーク（CSN）を用いた。

CSNは、ペプチド間の関係を物理化学的性質や構造的特徴に基づいて可視化・解析するための強力なツールである。我々は2,004の溶血ペプチドを含むStarPepDBデータベースからCSNを構築し、つの異なる（非）類似性尺度がネットワークのトポロジーとクラスター（コミュニティ）分布に与える影響を調べた。その結果、各CSNは直交する情報を抽出し、モチーフの発見と濃縮プロセスを向上させることが明らかになった。12のコンセンサス溶血モチーフを同定したが、そのアミノ酸組成はリジン、ロイシン、バリン残基が多く、アスパラギン酸、メチオニン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミンは減少していた。さらに、物理化学的特性を用いて溶血ペプチドのクラスター／共同体を特徴付けた。ペプチド配列から直接溶血活性を予測するために、マルチクエリー類似性検索モデルを構築し、最先端の機械学習ベースのモデルを凌駕し、頑健な溶血毒性予測能力を実証した。全体として、この新しいインシリコアプローチは、複雑ネットワーク科学を中心戦略として、頑健なモデル分類法を開発し、化学空間を特徴付け、溶血性ペプチドから新しいモチーフを発見するものである。これにより、潜在的な治療活性と低毒性を持つペプチドの設計／選択を強化することができる。

[View article](#)

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Profiling the endocrine-disrupting properties of triazines, triazoles, and short-chain PFAS

Maxim P Carlier and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 250–264,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae131>

環境中に放出された難分解性、移動性、毒性化合物は、環境分解が遅く（難分解性）、水溶性が高い（移動性）ため、飲料水源を汚染する可能性が高い。

本研究の目的は、エストロゲン受容体（ER）、アンドロゲン受容体（AR）、甲状腺ホルモン受容体（TR）のレポーター遺伝子アッセイにおけるアゴニスト作用とアンタゴニスト作用、ヒトトランスサイレチン（TTR）との結合能力、ステロイド生成に対する影響に基づいて、16種類のトリアゾール、9種類のトリアジン、11種類のポリおよびペルフルオロアルキル物質（PFAS）のin vitroハザードプロファイルを作成することであった。トリアゾール系殺菌剤のテトラコナゾール、ビテルタノール、フェンブコナゾール、テブコナゾール、シプロコナゾール、ジフェノコナゾール、プロピコナゾール、パクロブトラゾール、トリアジメノールは、ERとARに対してアゴニスト作用またはアンタゴニスト作用を示した。また、ジフェノコナゾール、プロピコナゾール、トリアジメノールはTR拮抗作用を示した。トリアジン系除草剤のアメトリンは、ER、AR、TRの拮抗薬であった。同じ9種類のトリアゾール系殺菌剤とトリアジン系のアトラジン、ジェチルアトラジン、アメトリンはステロイドホルモンの分泌に影響を与えた。さらに、PFAS化合物であるPFBS、PFHxS、PFHxA、PFOS、PFOA、GenXと、トリアゾール系のビテルタノール、ジフェノコナゾール、4-メチルベンゾトリアゾールは、TTRからT4を置換することがわかった。これらの結果は、トリアジン、トリアゾール、PFASの内分泌攪乱作用に関する以前のin vitroおよびin vivoの研究と一致している。本研究は、このin vitroバイオアッセイバッテリーを用いて、内分泌かく乱作用に基づくさまざまなクラスの化合物のプロファイリングを行い、さらなる研究、排出削減、環境修復、規制目的のための優先順位付けを行うための第一歩とすることができることを示している。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Oral exposure to benzalkonium chlorides in male and female mice reveals alteration of the gut microbiome and bile acid profile [Get access](#)

Vanessa A Lopez and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 265–277,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae116>

ベンザルコニウム塩化物 (BAC) は、さまざまな消費者および食品加工現場で一般的に使用されている消毒剤であり、COVID-19の流行によりBACの使用量が増加している。BACの普及は、BAC暴露が消化管微生物叢を乱し、微生物の有益な機能を阻害する可能性があることを懸念させる。われわれは、BAC暴露が腸内細菌叢の多様性と組成を変化させ、腸-肝臓軸に沿った胆汁酸 (BA) の恒常性を乱すという仮説を立てた。本研究では、雌雄マウスにd7-C12-およびd7-C16-BACを120 g/g/dで1週間経口曝露した。BACを投与したマウスの肝臓、血液、糞便サンプルのUPLC-MS/MS分析により、BACの吸収と代謝が確認された。親BACsとその代謝物の両方が、すべての暴露試料から検出された。さらに、盲腸腸内容物から単離した細菌DNAについて16S rRNA配列決定を行った。雌性マウスでは、d7-C12-またはd7-C16-BAC投与により、腸内細菌の α 多様性が減少し、その組成は異なっており、特に放線菌門が減少していた。最後に、標的BA定量分析により、BAC投与マウスでは二次BAの減少が観察され、これは雌マウスでより顕著であった。この所見は、一次BAを二次BAに代謝することが知られている細菌、例えばルミノコッカス科やラクノスピラ科の細菌の減少によって裏付けられた。これらのデータを総合すると、腸内細菌叢と腸-肝臓相互作用の乱れを通じて、BACがヒトの健康に影響を及ぼす可能性があることがわかる。

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

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

Comprehensive genotoxicity and carcinogenicity assessment of molnupiravir

Patricia A Escobar and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 278–290,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae112>

モルヌピラビルは、成人の5日間経口コロナウイルス疾患治療薬として数カ国で登録または認可されている。モルヌピラビルは、抗ウイルスリボヌクレオシド β -D-N₄-ヒドロキシシチジン (NHC) のプロドラッグであり、細胞内に分布し、そこでリン酸化されて薬理的に活性なリボヌクレオシド三リン酸 (NHC-TP) の形になる。NHC-TPは、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼによって重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2のRNAに組み込まれ、その結果、ウイルスゲノムにエラーが蓄積し、ウイルスの複製が阻害され、感染力が失われる。モルヌピラビルのゲノム変異およびDNA損傷を誘発する可能性は、国際的なガイドラインの勧告および専門家の意見に従って、いくつかの*in vitro*および*in vivo*遺伝毒性アッセイと発がん性試験で包括的に評価された。モルヌピラビルおよびNHCは、細菌および哺乳類細胞において*in vitro*で突然変異を誘発したが、*in vitro*および*in vivo*のアッセイでは染色体損傷を誘発しなかった。モルヌピラビルの*in vivo*における変異原性および発癌性の可能性は、体細胞および生殖細胞を用いた一連の*in vivo*変異原性試験 (Pig-a AssayおよびBig Blue® TGR Mutation Assay) および発癌性試験 (トランスジェニックrasH2-Tgマウス) において、臨床治療で使用される期間を超える曝露期間および投与量を用いて試験された。*in vitro*での遺伝毒性結果は、しっかりと実施された*in vivo*試験によって覆された。モルヌピラビルは、*in vivo*動物試験において体細胞および生殖細胞の突然変異を増加させず、発がん性試験においても陰性であった。各試験の解釈基準は、確立された規制ガイドラインに従った。これらのデータを総合すると、モルヌピラビルの使用は、患者に対して遺伝毒性または発癌性のリスクを示さないことを示している。

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

MIXTURES TOXICOLOGY

Effects of mixed metal exposure on MRI metrics in basal ganglia [Get access](#)

Juhee Kim and others

溶接ヒュームにはさまざまな金属が含まれている。しかし、過去の研究では、主にマンガン（Mn）関連の神経毒性に焦点が当てられていた。本研究では、溶接に関連した混合金属曝露が脳基底核（BG）のMRI指標に及ぼす影響と、その用量反応関係を調べた。溶接曝露歴のある被験者（N = 23）とない被験者（N = 24）を対象とした。金属被曝は、被曝歴質問票と全血金属濃度を用いて推定した。BG（尾状核、被殻、淡蒼球[GP]）におけるT1（重み付け強度と緩和時間；脳内Mn蓄積の推定）、拡散テンソル画像（軸方向[AD]、平均[MD]、径方向拡散率、分画異方性[FA]；微細構造の違いの推定）、ボクセルベースの形態計測（体積）を調べ、金属曝露指標と関連付けた。対照群と比較して、溶接工はGP R1（1/T1； $P=0.034$ ）が高かったが、どのROIにおいても血中金属およびT1強調（T1W）値に差はなかった（ $P's > 0.120$ ）。また、GPのAD値とMD値は高かったが（ $P's < 0.033$ ）、被蓋野のFA値は低かった（ $P = 0.039$ ）。溶接工では、血中Mnおよびバナジウム（V）濃度が高いほど、BG R1およびT1W値が高いことが予測された（ $P's < 0.015$ ）。また、GP T1W値およびR1値に対する金属混合物全体の影響も有意であった。さらに、GP AD値とMD値は、BG T1W値と非線形の関連を示した：GPのAD値とMD値はBGのT1W値と非線形の相関を示し、T1W値の増加とともに、ある閾値以上のT1値でのみ増加した。今回の知見は、MnとVがそれぞれ単独で、また金属混合物が共同でGP T1シグナルを予測し、その結果、ある被曝閾値レベル以降のBGにおけるDTI指標の変化に寄与する可能性を示唆している。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

The herbicide acetochlor causes lipid peroxidation by inhibition of glutathione peroxidase activity [Get access](#)

Fahmi Mesmar and others

Toxicological Sciences, Volume 202, Issue 2, December 2024, Pages 302–313,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae113>

メタボリックシンドロームは世界的に増加しており、特に住民が農薬に暴露されるリスクが高い農村地域においては顕著である。われわれは、トウモロコシ畑や大豆畑で一般的に使用されている6種類の農薬が、脂肪形成および代謝攪乱活性を有するかどうかを調べた。これらの農薬のうち2種類、除草剤のアセトクロルとメトラクロールへの暴露は、マウス3T3-L1前駆脂肪細胞において*in vitro*で脂肪形成を誘導した。最も強力な化合物であるアセトクロルを選択して、ゼブラフィッシュを用いたさらなる研究を行った。アセトクロルに暴露されたゼブラフィッシュ幼生は、EC₅₀が7.8 μ M、LC₅₀が12 μ Mで、形態学的奇形と致死を誘発した。10nMのアセトクロル暴露は、同時に高コレステロール食を与えたゼブラフィッシュ幼生に脂質蓄積をもたらした。アセトクロルの作用の背後にある分子メカニズムを解明するため、曝露動物のトランスクリプトーム解析とリピドミクス解析を行った。複合オミクスの結果から、アセトクロル曝露は活性酸素種に応答してNrf2活性を増加させ、脂質過酸化とフェロプトーシスを誘導することが示唆された。さらに我々は、アセトクロルがグルタチオンペルオキシダーゼ4 (GPX4) の既知の阻害剤と構造的にクロロアセトアミド基を共有していることを発見した。計算機ドッキング解析の結果、アセトクロルはGPX4の活性部位に共有結合することが示唆された。この予測と一致し、ゼブラフィッシュのGpx活性はアセトクロルによって効率的に抑制されたが、脂質過酸化は増加した。我々は、アセトクロルがGPX活性を阻害することによって脂質のホメオスタシスを破壊し、その結果、脂質過酸化、4-ヒドロキシノネナール、活性酸素種が蓄積され、Nrf2が活性化されると考えた。メトラクロールは他のアセトアニリド系除草剤のなかでもクロロアセトアミド基を含むことから、GPX活性の阻害は、代謝異常の新たな共通の分子的イニシエーション・イベントである可能性がある。

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



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)

DeepL translation / AEIC trial