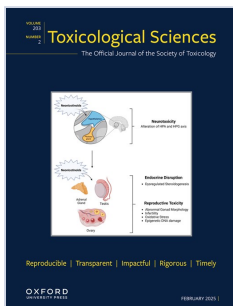


Browse issues

Year 2025

Issue Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 131–268

[Browse by volume](#)



Volume 203, Issue 2

February 2025

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 203, Issue 2, February 2025

CONTEMPORARY REVIEW

The impact of neonicotinoid pesticides on reproductive health FREE

Jadesola I Oladosu and Jodi A Flaws

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 131–146,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae138>

ネオニコチノイドは咀嚼・吸汁性昆虫を広く対象とするため、世界で最も広く使用されている殺虫剤のひとつである。ネオニコチノイドは商業的農業システムで使用され、家庭菜園用として販売されているほか、コンパニオンアニマル用のノミ・マダニ予防薬という形で動物用医薬品にも含まれている。また、農作物の種子処理剤としても使用され、成熟すると農作物全体に広がる。その結果、人間、野生動物、家畜、ペットは、汚染された食物や水の摂取、一部の動物用医薬品の使用を通じて、日常的にネオニコチノイドにさらされている。

いくつかの研究は、ネオニコチノイドへの曝露が非標的種の一部で遺伝毒性、神経毒性、肝毒性、免疫毒性を引き起こすことを示しているが、ネオニコチノイド系農薬が哺乳類のオスとメスの生殖系に及ぼす影響についてはほとんど研究されていない。このレビューでは、アセタミプリド、クロチアニジン、イミダクロプリド、チアクロプリドといった一般的なネオニコチノイド系農薬が哺乳類のオスとメスの生殖健康に及ぼす影響に関する現在の知見を要約する。また、ネオニコチノイドの混合物への曝露が生殖エンドポイントに及ぼす影響についてもまとめている。さらにこのレビューでは、ネオニコチノイド系農薬と生殖に関する研究のギャップがどこにあるかを明らかにし、現在の知見のギャップを埋めるための今後の研究計画を立てることができるようにしている。

[View article](#)

IN-DEPTH REVIEW

Bioinformatic workflows for deriving transcriptomic points of departure: current status, data gaps, and research priorities

Jason O'Brien and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 147–159,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae145>

人の健康と環境を守るために、毒性学的安全性評価の効率と信頼性を高めることが急務となっている。従来の毒性学的試験は脊椎動物モデルにおける先端的变化の測定に依存していたが、動物実験やin vitro試験から得られた分子情報を安全性評価に活用することへの関心が高まっている。分子情報の有望かつ実用的な応用法のひとつに、トランスクリプトーム解析による出発点 (tPOD) の導出がある。トランスクリプトーム解析は、ストレス因子に対する細胞応答や疾患への進行を反映するグローバルな分子変化のスナップショットを提供する。tPODは、ある化学物質に反応した生物系において、遺伝子発現の協調的变化が予想されない用量レベルを特定する。

このようなtPODを導出する一般的な方法は、各遺伝子の線量反応挙動を独立にモデル化し、遺伝子レベルのデータをSつのtPODに集約するものである。このアプローチには様々な実装が可能であるが、本原稿で論じたように、tPODを用いて作成された参照用量は健康を保護するという全体的な考え方を強く支持する研究結果がある。このアプローチの利点は、従来の試験（例えば、90日間のげっ歯類亜慢性試験）による先端エンドポイントと比較して、tPODをより短期間の試験（例えば、数日間）で生成できることである。さらに、tPODを用いて生成された参照用量が健康保護につながるという考え方が、研究によって強く支持されている。規制毒性試験へのtPODの応用の可能性を考えると、その導出のための厳密で再現性のある湿式および乾式の実験室での方法論が必要である。本総説では、tPOD導出のための試験デザインとバイオインフォマティクスのワークフローに関する科学の現状を要約する。tPOD生成における標準的な実施方法とばらつきの原因、データギャップ、不確実性の領域を明らかにする。規制当局の意思決定における障壁に対処し、採用を促進するための研究への提言を行う。

[View article](#)

FORUM

A twin transition in regulatory toxicology: moving toward Chemicals 2.0 and phasing out animal testing

Andrew P Worth and Elisabet Berggren

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 160–165,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae130>

欧州の化学物質規制の枠組みは岐路に立たされている。この枠組みをより効果的なものにし、人々と環境をよりよく保護することが求められている。また、部門間の評価方法を調和させ、不必要な試験の必要性を回避することで、より効率的で費用対効果の高いものにする余地もある。

同時に、化学物質の安全性評価における動物実験を段階的に廃止していくという政治的コミットメントもある。本コメンタリーでは、これらのニーズは対立するものではないと主張する。それどころか、動物実験を段階的に廃止するための欧州委員会のロードマップは、より効率的で効果的かつ持続可能な規制エコシステムへの移行経路にもなりうる。私たちの提案の中心は、生物学的推論に基づく枠組みであり、生物学的な疑問には、動物実験以外の方法が徐々に唯一の選択肢となるような方法を選択することで答えることができる。この枠組みの中で、試験と評価に対する段階的アプローチは、より高い効率性と有効性を可能にし、同時に比例性と費用対効果の考慮も導入する。試験戦略やその構成手法は、動物試験の結果を予測する能力よりも、その結果や、それらが知らせる保護レベルの観点から、並行して開発され、判断されるべきである。

[View article](#)

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

FEATURED

Increasing the utility of epidemiologic studies as key evidence in chemical risk assessment

Heather R Schaefer and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 166–170,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae134>

毒性学会 2024 年会議では、リスク評価者、疫学者、毒物学者が一堂に会し、基準値の導出に疫学的データを統合することの有用性について議論した。疫学的根拠を用いる利点としては、(i)ヒトとの関連性、(ii)曝露レベルがリスク評価に関連する可能性の増加、(iii)同時曝露やその他の集団に基づく考察に起因する不確実性の組み入れ、が挙げられる。ワークショップのパネリストは、不確実な曝露測定、交絡、異質性、固有の研究デザインの限界に起因する、疫学的エビデンスを取り入れることの課題について議論した。

不確実性の把握は重要なステップである。まとめると、疫学的エビデンスはリスク分析のための貴重なツールとなりうる。本ワークショップ概要では、化学物質のリスク評価における疫学的研究の有用性を高め、用量反応評価に用いるためのアプローチを調和させることで、最終的に化学物質曝露に関連する不確実性を低減することができる、この分野の実務者からの建設的な考察をまとめた。

[View article](#)

BIOMARKERS

Serum glutamate dehydrogenase activity enables sensitive and specific diagnosis of hepatocellular injury in humans

Jiri Aubrecht and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 171–180,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae143>

アラニンアミノトランスフェラーゼとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ALTとAST) の血清活性は、臨床と医薬品開発における肝細胞傷害の "ゴールドスタンダード" バイオマーカーと考えられている。しかし、ALTとASTは筋細胞で発現するため、薬物誘発性筋傷害を含む筋疾患の基礎疾患を有する患者における肝細胞傷害の診断は極めて限定的である。そこで我々は、血清ALTとASTに代わる肝臓特異的な検査法として、グルタミン酸脱水素酵素

(GLDH) を提案した。実際、我々の探索的研究により、GLDHはALTに匹敵する性能を有し、筋肉傷害の併発による干渉を受けずに肝細胞傷害を検出できることが示された。ここでは、健康なヒト集団における基準間隔と、ヒト被験者における肝細胞障害の検出に対するGLDHの感度と特異性を確認した研究結果を報告する。ヒトでは倫理的な理由から肝生検を行うことができなかったが、ラットの32種類のモデル毒物を用いてGLDHと病理組織学的病変との関係も確認した。

さらに、GLDHがかなりのレベルで発現していることが知られている組織の損傷は、血清GLDH測定値に影響を与えないことを示し、血清GLDHの優れた肝特異性を示した。最後に、ヒトではALTよりもGLDHの排泄が早いことから、GLDH値の減少は回復の初期徴候と考えられる。本研究は、ヒトにおける血清GLDHの解釈に不可欠な基準間隔の評価を含め、肝細胞障害の診断におけるGLDHの優れた感度と肝特異性を示す包括的な証拠を提供するものである。

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

BIOTRANSFORMATION, TOXICOKINETICS, AND PHARMACOKINETICS

Development of a physiologically based pharmacokinetic model for flunixin in cattle and swine following dermal exposure [Get access](#)

Xue Wu and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 181–194,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae139>

フルニキシンのメグルミンは非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。バナミン経皮吸収型製剤は、肉牛および乳牛の疼痛抑制剤として承認されているフルニキシンの塗布型製剤であるが、子牛および一部の乳牛、豚には承認されていない。牛および豚の食用組織におけるフルニキシンの違反残留が報告されており、通常、薬剤を遵守しない使用や適切な休薬期間を守らなかったことが原因であるとされている。このプロジェクトでは、牛および豚におけるフルニキシンの生理学的薬物動態（PBPK）モデルを開発し、バナミン経皮剤の異なる治療レジメンに曝露した後の休薬間隔（WDI）を予測することを目的とした。

ウシの皮膚生理学的データは包括的なものがないため、このモデルはまず豚用に開発され、その後ウシ用に適応された。母集団変動解析にはモンテカルロシミュレーションを採用した。モデルによって予測されたWDIは、FDAの許容レベルではウシの肝臓と筋肉でそれぞれ1日と2日に丸められ、EUの最大残留基準では、ウシに3.3 mg/kgを単回経皮投与した場合、WDIは肝臓、腎臓、筋肉、脂肪でそれぞれ1日、3日、2日、2日に丸められた。このモデルは、ユーザーフレンドリーな対話型PBPK (iPBPK) インターフェースに変換された。本研究は、ウシにおける薬物の初めての経皮吸収モデルを報告するものである。このiPBPKモデルは、フルニキシンを適応外投与されたウシおよびブタ、特に経皮投与されたウシのWDIを予測するための科学的根拠に基づいたツールである。

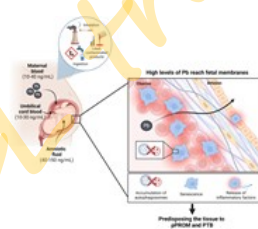
[View article](#) [Supplementary data](#)

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Lead exposure at the feto-maternal interface: a cause for concern for fetal membrane trophoblasts [Get access](#)

Pilar Flores-Espinosa and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 195–205,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae149>



Text

Graphical

胎児膜の完全性は、胎児を保護し妊娠を維持する生物学的機能を可能にする。胎児膜の機能が損なわれると、妊婦は分娩前膜破裂（pPROM）を起こしやすくなり、その後早産（PTB）を起こしやすくなる。

疫学的データから、妊娠中の鉛曝露は、PTBやpPROMに関連するいくつかの危険因子の一つであることが示唆される。この重金属は胎盤や胎児膜のバリアを通過し、これらの組織のホメオスタシスを破壊する。オートファジーは妊娠中の胎児膜ホメオスタシスの維持に寄与しており、オートファジーの機能不全はpPROMと関連している。本研究では、胎児膜の絨毛絨毛細胞（CTC）と羊膜上皮細胞（AEC）において、鉛による細胞変化、オートファジー、老化、炎症が機構的に及ぼす影響を明らかにした。CTCにおける鉛曝露は、オートファジーの機能不全（LC3B-IIの増加）、老化の増強（SA-β-ガラクトシダーゼ活性の増加）、炎症の放出を増加させた。AECでは、鉛曝露はオートファジー、老化、炎症に影響を及ぼさなかった。高濃度の鉛曝露後にCTCとAECで観察された差次的変化は、胎児膜の脆弱化を促進し、早産破裂の一因となる可能性がある。

[View article](#)

Peripubertal exposure to oxyfluorfen, a diphenyl herbicide, delays pubertal development in the male rat by antagonizing androgen receptor activity [Get access](#)

Ashley S Murr and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 206–215,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae144>

我々は最近、*in vitro*アッセイを用いて、除草剤オキシフルオルフェンが甲状腺ホルモン合成の重要なステップであるヨウ化ナトリウムシンポーターによるヨウ化物取り込みを阻害することを同定した。また、オキシフルオルフェンを4～8日間経口投与した幼若ラットにおいて、血清T4とT3の抑制が観察された。本研究の目的は、雄性思春期ラット試験（15～500mg/kg）を用いて、31日間の長期経口曝露の影響をさらに評価することであった。オキシフルオルフェンはすべての用量（1.3～3.5-d）で思春期を遅らせ、62.5 mg/kg以上で腹側前立腺を、31.25 mg/kg以上で精嚢重量を抑制したが、テストステロンや黄体形成ホルモンには影響を及ぼさなかった。血清T4およびT3はすべての用量で80%まで抑制され、血清TSは直線的に増加した。

テストステロンに変化のない思春期遅延に基づき、我々はオキシフルオルフェンがアンドロゲン受容体 (AR) の機能を阻害するという仮説を立てた。オキシフルオルフェン (62.5および125mg/kg) をプロピオン酸テストステロン (TP、1mg/kg) と10日間共処理したハーシュバーガー試験の結果、アンドロゲン組織重量の5項目中3項目が、TP単独と比較して抑制され、AR拮抗作用を示した。次に、125 pMの5 α DH-11-ケトテストステロンを用いた*in vitro*のAR転写活性化レポーターアッセイ (0~20 μ M) でこの効果を確認したところ、細胞毒性を伴わないAR発光活性の濃度依存的阻害 (EC₅₀ 1.75 μ M) が認められた。このように、本研究は、*in vitro*および*in vivo*での甲状腺ホルモンおよびAR経路の評価を用いて、オキシフルオルフェンの内分泌攪乱メカニズムを確認した。この抄録は必ずしも米国EPAの方針を反映するものではない。

[View article](#)

Using transcriptomic signatures to elucidate individual and mixture effects of inorganic arsenic and manganese in human placental trophoblast HTR-8/SVneo cells Get access

Anastasia N Freedman and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 216–226,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae147>

有毒金属である無機ヒ素 (iAs) への出生前曝露は、妊娠や胎児の成長に悪影響を及ぼす結果と関連している。これらの有害な転帰は、胎盤の生理的障害と関連している。iAsはマンガン (Mn) などの他の金属と環境中で共存しているが、胎盤に対する混合金属の影響に関する知識にはギャップがある。この問題を解決するために、我々はヒト胎盤絨毛細胞をiAs、Mn、およびiAsとMnの混合物に3つの濃度で暴露し、トランスクリプトーム全体の遺伝子発現と胎盤の移動を評価した。われわれは、iAsとMnの混合物への共曝露は、どちらか一方の金属単独に比べ、相乗的／増強的なトランスクリプトーム効果をもたらすと仮定した。

また、炎症や免疫関連経路に関与する遺伝子が、単一金属と比較して、混合物との関連で異なる発現を示すことも予想された。その結果、**iAs**単独暴露は**Mn**暴露よりもゲノム応答が強く、発現差のある遺伝子（DEG）の数は2倍であった。全濃度にわたって存在するDEGを分析すると、**iAs**と**Mn**の混合物が最も多くのDEGをもたらした。その結果、**iAs**の単独暴露は、骨髄系細胞に発現する **Triggering Receptor-1**を含む**toll**様受容体主導型応答経路の発現に影響を及ぼすことが明らかになった。**Mn**単独暴露は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド合成経路の発現に影響を与えた。対照的に、**iAs-Mn**混合物への暴露は、**Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)**を介する酸化ストレス応答経路を含む、炎症および免疫応答関連経路の発現を変化させた。遊走は、**iAs**、**Mn**、**iAs-Mn**混合物のいずれにも影響されなかった。これらの知見は、**iAs**および**Mn**が環境的に適切な濃度で誘発する胎盤のトランスクリプトーム異常について、トキシコゲノミクスによる新たな知見を提供するものであり、混合金属への胎内曝露が胎盤内の炎症および免疫経路に影響を及ぼす可能性があることを示唆するものである。

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

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

FEATURED

Health risk assessment of toxic metals and DNA damage in somatic and germ cells by soil and groundwater of a major cement factory in Nigeria

[Get access](#)

Okunola A Alabi and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 227–241,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae140>

セメント製造から発生する廃棄物は、地下水や土壌の重金属汚染の重要な原因となっている。本研究では、主要なセメント工場の土壌と近隣の地下水中の有害金属濃度を調査した。金属の生態学的リスクと発癌性リスクを算出した。雄マウスの性細胞および体細胞において、それぞれ精子異常および骨髄小核（MN）アッセイを用いて、試料の潜在的な生殖毒性および遺伝毒性影響を評価した。また、投与マウスの血清ALP、ALT、AST、総テストステロン（TT）、黄体形成ホルモン（LH）卵胞刺激ホルモン（FSH）肝臓SODおよびCAT活性を測定した。土壌および地下水中のCr、Cu、Ni、Zn、Mn、Cd、Pb濃度は許容上限基準を超えていた。摂取と経皮接触がヒトへの最も可能性の高い暴露経路であり、小児は成人の約3倍高い確率で金属に暴露された。Ni、Pb、Crは小児および成人に発がんリスクを示した。MNの結果では、調査したマウスの核異常、特に小核化した多色性赤血球が有意に増加した（ $P < 0.05$ ）。陰性対照と比較して、PCE/NCEの比は2つのサンプルの細胞毒性を示した。さらに、血清中のALP、AST、ALTが有意に増加し、肝臓のCAT活性とSOD活性が同時に低下した。精子形態学の結果、TT、LH、FSH濃度に変化が見られ、曝露した生物に生殖毒性を誘発する可能性のある成分が試料に含まれていることが示された。試料に含まれる有害金属成分が、報告されたこれらの生殖毒性および遺伝毒性作用を誘発すると考えられた。これらの結果は、セメント工場による環境汚染と、汚染物質が曝露された真核生物に及ぼす可能性のある影響を示している。

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

Impact of artificial sunlight aging on the respiratory effects of polyethylene terephthalate microplastics through degradation-mediated terephthalic acid release in male mice Get access

Yasuhiro Ishihara and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 242–252,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae135>

マイクロプラスチックは大気中に偏在しており、吸入によってヒトが暴露される。空気中に浮遊するマイクロプラスチックは、太陽光の照射により分解を受けるが、分解されたマイクロプラスチックに関連する呼吸器へのリスクは、まだ十分に理解されていない。本研究では、人工太陽光によって分解されたポリエチレンテレフタレート（PET）の呼吸器への影響を調べ、リスク評価のためのPETの輸送・分解モデルを作成した。PET繊維を切断し、人工太陽光を照射した。熟成PETに曝露したマウスは、肺の炎症と好中球浸潤とともに、メタコリン（MCh）吸入によって誘発される気道抵抗の増加を示した。テレフタル酸（TPA）は、人工太陽光で老化させたPETから連続的に放出された。TPAへの曝露もまた、マウスにおいて肺の炎症を引き起こし、MChによって誘発される気道抵抗を増強した。これらの知見は、老化PETがTPA放出を介し呼吸障害を引き起こすことを示している。本研究で生成された経年PETの量（すなわち $4,000 \times 96 \text{ W m}^{-2} \text{ h}$ ）と大気中で生成可能なPETの経年分率を定量的に関連付けるために、簡単な輸送・分解モデルを開発した。その結果、夏季の日照地域では、本研究で生成されたPETの10%～60%が分解されたのに対し、冬季のヨーロッパの高緯度都市では1%未満しか分解されなかった。本研究は、大気中の劣化PETのリスクを評価するため、経年劣化PETの存在量を考慮し、PETの輸送・劣化モデルをさらに開発することの重要性を示している。

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

NEUROTOXICOLOGY

In vitro human ion channel assays predictive of drug-induced seizure

Jennifer D Cohen and others

Toxicological Sciences, Volume 203, Issue 2, February 2025, Pages 253–268,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae148>

痙攣発作は、薬剤ラベルに記載された神経毒性に関するFDAの黒枠警告の中で最も深刻なものの一つである。痙攣発作の原因となるオフターゲットのメカニズムをよりよく理解することは、潜在的な痙攣発作のリスクを前臨床的に同定することにつながる。本研究では、発作と強い相関のある9つの治験薬

(Cav2.1、Cav3.2、GlyRA1、AMPA、HCN1 Kv1.1、Kv7.2/7.3、NaV1.1、Nav1.2) および2つの標準的なイオンチャネル (GABA-A、NMDA) の標的について、自動電気生理学を用いてin vitroパネルを評価した。各ターゲットは、34の前臨床化合物と、in vivoおよび/または患者においてけいれんへの作用が知られている10の承認薬からなるライブラリで評価された。Cav2.1は、陽性ヒットの頻度が最も高く、EC30またはIC30 ≤ 30 nM化合物が20種類あり、11のターゲットに対する重要度スコアが最も高かった。Cav2.1アッセイでは、患者における痙攣のリスクが低いか頻度が高いと分類された、さらに35の承認薬が評価された。Cav2.1アッセイにより、非臨床種で痙攣を引き起こす前臨床化合物の感度は52%、特異度は78%であり、非臨床種または患者で痙攣を引き起こす承認薬は、それぞれ感度が48%または54%、特異度が71%または78%であった。11のイオンチャネルターゲットを統合したパネルは、非臨床種において痙攣を引き起こす前臨床化合物を、感度68%、特異度56%、精度65%で予測した。この研究は、創薬の初期段階での化合物減少を減らすために、発作誘発活性を評価する標的のin vitroパネルを拡大することの有用性を強調している。

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



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)

DeepL translation/ AEIC trial