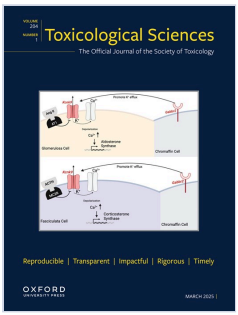
NEW: We have upgraded our email alerts. You can sign up using the 'Email alerts' panel available on most pages, or in your Oxford Academic personal account, where you can also manage any existing alerts.

Browse issues

Year 2025

Issue Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 1–119

Browse by volume



Volume 204, Issue 1
March 2025
Cover image

ISSN 1096-6080
EISSN 1096-0929

< Previous

Volume 204, Issue 1, March 2025

EDITORIAL

2023–2024 *Toxicological Sciences* Paper of the Year FREE

Deborah Cory-Slechta and Jeffrey M Peters

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Page 1,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae153

トキシコロジー学会の出版委員会のメンバーは毎年会合を開き、前年7月から6月までの12ヶ月間にトキシコロジー・サイエンスに掲載されたすべての論文を検討する。 また、理事会は会員からの推薦も考慮し、毒性学に大きく貢献した論文を「Paper of the Year」として選出します。 毒性学分野のトップジャーナルとして、これは常に難しい課題である！ この賞は、3月に開催される毒性学会年次総会で授与される。

DeepL Translation/ AEIC Trial

This year, the winner is:

Identification of an adverse outcome pathway (AOP) for chemical-induced craniofacial anomalies using the transgenic zebrafish model

Shujie Liu, Toru Kawanishi, Atsuko Shimada, Naohiro Ikeda, Masayuki Yamane, Hiroyuki Takeda, Junichi Tasaki

Toxicological Sciences, Volume 196, Issue 1, November 2023, Pages 38?51, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad078.

この論文では、世界的に最も頻度の高い先天異常のひとつである頭蓋顔面異常の同定を目的とした、有害転帰経路の確立について述べている。 sox10EGFPゼブラフィッシュレポーター株を用いて、これらの細胞を既知の哺乳類催奇形物質に曝露すると、受精後24時間で、対応する頭蓋神経堤細胞の移動とそれに続く第一咽頭弓の形態形成が障害されることが示された。 さらに、移動するCNCCの細胞増殖とアポトーシスが阻害されたことも示された。 頭蓋神経堤細胞の発生過程はゼブラフィッシュと哺乳類の間で高度に保存されていることが判明している。 そのため、これらの知見は公衆衛生保護に重要な関連性を持つ可能性がある。出版委員会は、田崎博士と研究チーム全員に、本年度の論文賞を授与する。

View article

RESEARCH BRIEF

Simulated burn pit smoke condensates cause sustained impact on human airway epithelial cells Get access

Arunava Ghosh and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 2–8, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae161

DeepL Translation/AEC Trial

軍配備中の焼却場からの煙の吸入は、肺のいくつかの有害な転帰と関連している。 われわれは、ヒト気道上皮細胞を、焼却炉の廃棄物からの凝縮煙に曝露した。 凝縮物への単回暴露および反復暴露は、遺伝子発現の点で独特かつ共通の反応を引き起こし、それは回復期まで持続した。 その結果、供給源と燃焼条件が影響した。 女性ドナー細胞における反応の亢進は、生物学的性別の決定的役割を示唆した。 この観察結果は、焼跡の煙への暴露が上皮の遺伝子発現に持続的な影響を及ぼし、疾病の発症に寄与する可能性があることを示している。

View article Supplementary data

RESEARCH ARTICLES

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

Diet-induced obesity alters the ovarian chemical biotransformation and oxidative stress response proteins both basally and in response to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene exposure

Kelsey Timme and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 9–19,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae150

7,7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（DMBA）は多環芳香族炭化水素の一種であり、DNA損傷を介して雌性不妊の原因となる。 食欲亢進を誘発した肥満マウスでは、DMBA曝露に対するDNA損傷と卵巣の化学的生体内変換反応の低下が以前から認められていたことから、本研究では、食餌誘導性肥満がDMBA曝露に対する卵巣の化学的生体内変換反応を阻害するという仮説を検討した。 6週齢のC57BL6/Jマウスに、通常のげっ歯類食（L）または高脂肪高ショ糖食（O）を、O群がL群より約30％重くなるまで与えた。

DeepL Translation/ AEIC Trial

DMBAに曝露した肥満マウスでは肝臓重量が増加（P < 0.05）したが、脾臓重量、子宮重量、卵巣重量、発情周期、循環17 β-エストラジオールおよびプロゲステロンには影響が認められなかった。 原始卵胞数および前前卵胞数は、肥満マウスでより多く（P < 0.05）、DMBA曝露肥満マウスでは肛門卵胞がより多い傾向があった（P = 0.055）。 LC-MS/MS分析により、卵巣プロテオームが食事誘発性肥満とDMBA暴露の両方によって変化していることが同定され、GSTアイソフォームπを含む卵子発生と化学物質の生体内変換に関与するタンパク質のレベルに変化が観察された。 食事とDMBAの複合暴露によって影響を受けたタンパク質は、単一処理よりも少なかったことから、生理的状態がDMBA暴露に対する反応に影響を与えることが示された。

View article Supplementary data

Distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placental tissues of maternal and fetal origin in exposed Wistar rats and associations with thyroid hormone levels Get access

Shaza Gaballah and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 20–30, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae151

ポリ臭化ジフェニルエーテル（PBDEs）への胎内暴露は、甲状腺ホルモン（TH）値の変化など、妊娠中および胎児の健康への悪影響と関連している。 PBDEsは段階的に廃止されているにもかかわらず、新生児の臍帯血から一般的に検出されている。 PBDEsは胎盤を通過する可能性がありますが、母体と胎児の胎盤組織におけるPBDEsやTHsを個別に評価した研究はほとんどありません。 さらに、胎児のTH合成が始まる妊娠中期から後期にかけて、これらの組織中のTHを個別に評価した研究はない。

DeepL Translation/ AEIC Trial

これらのギャップを解決するために、我々はWistarラットを用いた研究を実施し、母体および胎児の胎盤におけるPBDEの蓄積を調べた。 妊娠中のダムをゴマ油ビヒクル、低用量、または高用量のPBDE混合物に毎日暴露した。 GD15および20でダムを犠牲にし、胎盤組織を採取した。 組織は質量分析を用いてPBDEs、T3、rT3、T4について分析された。
BDE-47、-99、-100、-209は、胎児と母親の胎盤の両方で頻繁に検出された。 GD15では、胎児の胎盤でBDE-99、-100、-209の濃度が高く測定されたが、この傾向はGD20では逆転し、母体の胎盤濃度が高くなった。 胎盤のT3およびT4は、GD15では曝露量、組織、曝露量× 組織によって有意な影響を受け、母体胎盤の低線量曝露後には両THが有意に減少した。GD20までに、母体の胎盤T3は高曝露群でのみ有意に減少し、胎盤T4には影響がなかった。 全体として、これらの結果は、母体胎盤と胎児胎盤の間で妊娠期間を通じて起こる急速な発達の変化、および妊娠中期と後期の胎盤T3とT4に対する妊娠中のPBDE曝露の差のある影響を強調している。

View article Supplementary data

FEATURED

The effect of TiO_2 nanoparticles on antral follicles is dependent on the nanoparticle internalization rate

Get access

Ramsés Santacruz-Márquez and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 31–42,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae155

二酸化チタンナノ粒子（TiO2 NPs）は、食品、化粧品、塗料、プラスチックを含む製品への商業的・工業的応用により、最も広く生産されている金属ナノ粒子の一つである。 二酸化チタンナノ粒子は環境中に放出され、人間や野生生物に健康リスクをもたらしている。 広範な使用により、生殖におけるTiO2 NPsの潜在的な毒性に関する懸念が高まっている。

DeepL Translation/AEC Trial

卵巣は、性ステロイドホルモンの産生と卵胞形成を担う重要な内分泌器官である。 NPは卵巣に到達する可能性があるが、NPの毒性と卵巣肛門卵胞への影響に関する情報は限られている。 そこで我々は、TiO2 NPへの曝露が、試験管内の卵巣肛門卵胞における性ホルモン合成、酸化ストレス、抗酸化反応に影響を及ぼすという仮説を検証した。 さらに、NPの内在化と卵巣肛門卵胞への影響との関連を明らかにするため、経時的に卵巣肛門卵胞におけるNPの内在化を特徴付けた。 肛門卵胞は、ビヒクルコントロールまたはTiO2 NP（5、25、50 μg/ml）に96時間曝露された。最も低いNP濃度（5 μg/ml）では、肛門卵胞への内添および影響は認められなかった。25 μg/ml濃度が最も高い内在化率を示し、BaxとBcl2のmRNA比が増加した。 興味深いことに、最高濃度（50 μg/ml）では、25 μg/mlに比べて内在化率が低く、ステロイド生成に関与する遺伝子のレベルが変化し、コントロールに比べてプロゲステロンとテストステロンのレベルが上昇した。 結論として、これらのデータは、TiO2 NPが卵胞機能を損なう第一段階のプロセスとして、肛門卵胞に内在化することを示唆している。

View article

ENDOCRINE TOXICOLOGY

Impact of exposure to a mixture of organophosphate esters on the adrenal glands of Sprague Dawley rats

Zixuan Li and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 43–56,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae154

有機リン酸エステル（OPE）が内分泌かく乱化学物質として作用する可能性があるという証拠が増えつつある。

DeepL Translation/AEC Trial

しかし、体内で最も重要な内分泌腺の1つである副腎に対するOPE曝露の影響を評価した研究はごくわずかである。 我々の目的は、カナダのハウスダストから検出されたOPEの混合物が、SpragueDawleyラットの副腎機能に及ぼす影響を調べることであった。 成体雌雄ラット（各処理群n = 15）に、ビヒクルまたはOPE混合物（0.048、1.6、または48 mg/kgbw/d）のいずれかを、食餌を介して70～72日間投与した。 OPE曝露により、雄成体ラットの副腎の重量は減少したが、雌ラットの副腎の重量は増加を示した。 このことから、OPEが副腎機能に性特異的な影響を及ぼすかどうか、またそのメカニズムについて調べることになった。アルドステロンとコルチコステロンの2つの副腎ホルモンの血清レベルは、男性血清検体でのみ低下していた。 アルドステロンとコルチコステロンの合成をそれぞれ調節するレニンと副腎皮質刺激ホルモンの血清レベルを評価した。 OPE混合物への曝露は、男性においてのみレニン濃度を低下させた。 血清生化学分析の結果、トリグリセリドとLDLコレステロール値が男性で増加していた。 トランスクリプトーム解析の結果、3つの治療群すべてにおいて、男性の副腎で最も影響を受けた経路は、アルドステロンとコルチコステロンの濃度を調節する役割を果たすカリウムチャネルに関するものであった。 女性の副腎で最も影響を受けた経路は、コレステロール生合成と免疫機能に関するものであった。 これらの結果は、環境に関連したOPEsの混合物が副腎機能に影響を及ぼすこと、そしてこれらの影響が性差に特異的であることを示している。

DeepL Translation ARC Trial

View article Supplementary data

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

Haloacetamides exacerbate non-alcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet in C57BL/6J mice

Get access

Zhiqiang Jiang and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 57–69, https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae160

世界的な健康問題である肥満は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）のリスクを高める。 環境汚染物質との相互作用はNAFLDの重症度を悪化させるかもしれない。 ハロアセトアミド（HAcAms）は、新たな窒素系消毒副生成物（DBPs）の一群で、強力な酸化ストレス物質であり、塩素処理された飲料水に含まれている。 酸化ストレスはHAcAms-DBPの細胞毒性と関連し、NAFLD発症の重要な因子であることから、我々はHAcAms-DBPが、特に高脂肪食によって肝障害とNAFLDを悪化させる可能性があると仮定した。 本研究では、背景となる飲料水レベルの1～100倍（13.05μg/L）のHAcAms-DBPを最長16週間経口投与したマウスを用い、肝臓の脂質代謝に対するHAcAms-DBPの影響を調べた。 高脂肪のみのグループと比較して、高脂肪食とHAcAms-DBPsを16週間共存させたマウスは、血清アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、トリグリセリド、肝脂質凝集、炎症反応が上昇した。 高脂肪条件下で、C57BL/6Jマウスのバックグラウンド飲料水レベルの HAcAmsは、肝臓のアセチル-CoAカルボキシラーゼ1、脂肪酸合成酵素、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体γ(PPARγ)、PPARγコアクチベーター-1α、グルコーストランスポーター1および4タンパク質の発現を有意に上昇させた； 10倍バックグラウンドでは、炎症マーカーである腫瘍壊死因子と肝線維化マーカーであるα-平滑筋アクチンの発現が有意に増加し、100倍バックグラウンドでは、肝障害と、脂肪症や小葉炎症のような初期の非アルコール性脂肪肝炎表現型のマーカーの両方がさらに増加した。 HAcAms-DBPsと高脂肪条件は肝障害を悪化させた。 肥満者におけるHAcAmsによって誘発されるNAFLDの健康リスクの可能性は、さらなる研究に値する。

View article Supplementary data

DeepL Translation of AEC Trial

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Inhaled ozone induces distinct alterations in pulmonary function in models of acute and episodic exposure in female mice

Get access

Jordan M Lee and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 70–78,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae162

オゾンは、肺損傷と肺機能の変化を引き起こすことが知られている都市大気汚染物質である。 確立された急性（0.8ppm、3時間）およびepisodic（1.5ppm、2時間、2回/週、6週間）吸入暴露モデルを用いて、肺の構造変化を観察した。急性ではオゾンは主に気管支上皮バリアを破壊するが、episodic暴露では気道リモデリングが起こる。 ここでは、これらの反応が肺機能をどのように変化させるかを調べた。 肺機能の評価にはSCIREQ小動物用人工呼吸器を用い、抵抗とエラスタンスの条件付きモデル化にはインピーダンスを用いた。 急性オゾン暴露ではなく、反復的オゾン暴露は、肺の固有かつ周波数依存的な組織反動（エラスタンス）を減少させた。 オゾンはまた、メタコリンチャレンジ後、空気対照と比較して中心抵抗と高周波抵抗を増加させ、気道過敏性を示した。圧-容積（PV）ループにより、オゾンはエピソード的に最大肺容積を増加させるが、急性オゾンでは肺容積を減少させることが示された。 エピソードオゾンによる機能的変化は肺胞の円形化の増加を伴っていた。逆に、急性オゾン暴露後の組織病理学的変化はほとんど認められなかった。 しかし、急性オゾン暴露は、気管支肺胞洗浄液中の総リン脂質、総サーファクタントタンパク質D（SP-D）、低分子量SP-Dの増加を引き起こした。 episodicなオゾン暴露では、総SP-Dのみが増加した。 これらの所見は、急性およびepisodicのオゾン暴露が、サーファクタントの組成と肺機能に異なる変化を引き起こしたことを示している。 急性オゾン暴露後のPVループ面積の減少は、SP-Dの増加と炎症が原因であると考えられるが、episodicオゾン暴露後の気腫性病態と気道過敏性は、肺構造の変化の結果であると考えられる。

DeepL Translation AEIC Trial

View article Supplementary data

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

Advancing systemic toxicity risk assessment: Evaluation of a NAM-based toolbox approach

Sophie Cable and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 79–95,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae159

長年にわたり、新たな動物実験データを作成することなく全身毒性安全性評価を実施できる手法は、手の届かないもののように思われていた。しかし、さまざまな研究グループや規制当局が、インシリコ、インケミコ、in vitroのさまざまな手法を安全性決定に利用し始めている。 動物を用いない安全性評価への移行を責任を持って管理するためには、新しいアプローチ手法（NAM）に基づく安全性評価が提供する保護レベルが、従来の動物実験に基づく安全性評価と少なくとも同程度であることを保証することが重要である。 この目的を達成するため、我々はNAMに基づく全身的安全性の ツールボックス が提供する保護レベルと有用性の両方を評価するための評価戦略を開発した。 このツールボックスは、内部曝露を予測する生理学的ベースの動態モデルと、多くの異なる毒性作用様式を幅広くカバーするように設計された生物活性NAMで構成されている。ツールボックスの出力は、生物活性：暴露比（内部暴露のマージンに類似）の計算であり、意思決定に利用することができる。 今回の研究では、10種類の化学物質を対象とした初期のパイロット研究を発展させ、38種類の化学物質と70種類の消費者暴露シナリオを追加した。 その結果、これらの大部分（90%以上）において、NAMベースのワークフローはヒトの健康を保護し、全身毒性に関して動物を用いない安全性決定を可能にし、不必要な動物使用を防止することがわかった。

DeepL Translation / AEIC Trial

また、このアプローチの頑健性に対する信頼性をさらに高めるために、改善すべき重要な領域を特定した。

View article Supplementary data

FEATURED

Application of a quantitative uncertainty assessment to develop ranges of plausible toxicity values when using observational data in risk assessment: a case study examining associations between PFOA and PFOS exposures and vaccine response

Get access

Daniele S Wikoff and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 96–115,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae152

リスクアセスメントにおける不確実性を定量的に評価するための従来のアプローチは、毒性値の開発における観察研究（対実験）への依存度の増加に対応するための適応が必要である。ここでは、ペルフルオロオクタン酸（PFOA）およびPFOSとワクチン反応に関するケーススタディとして、個々の研究のレビューと評価、候補研究の選択、用量反応モデリング、不確実性因子の適用など、観察データを使用する場合の毒性値策定プロセスの各段階における不確実性の定性的評価と、可能な場合には定量的評価のアプローチを検討する。 同定された15 件の研究はそれぞれ、交絡、結果、曝露の確認におけるバイアスのリスクに起因する不確実性を有しており、研究内および研究間で観察された矛盾の一因となっている可能性が高く、その結果、用量反応評価の候補となり得なかった。それにもかかわらず、残りのステップで不確実性を定量化する可能性のある方法を示すために、代表的な2つの研究が選択された。

DeepL Translation/AEC Trial

データのシミュレーションでは、明確な用量反応関係がないことが示された。代表的なシミュレーションに適合させた用量反応モデルでは、ベンチマーク用量のシミュレーション値とその下限値が、PFOAとPFOSについて少なくとも66倍と86倍で異なっており、影響の大きさと方向の両方で不確実性が高いことが示された。 不確実性係数の適用により、不確実性は最小限に抑えられた。 複合的に、高いレベルの不確実性が観察され、観察データだけでは因果的な用量反応関係を確信を持って評価することができない。 このケーススタディは、観察データを用いて毒性値を作成する際の定量的不確実性解析の必要性を強調し、また、重要なこととして、定量的リスク評価において関連性研究に依存する場合には、因果関係と用量反応の特異性を直接評価するための追加的手法を適用する必要性を強調している。

View article Supplementary data

LETTERS TO EDITOR

Reader comment on: “Comprehensive genotoxicity and carcinogenicity assessment of molnupiravir” FREE

Clay B Frederick and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 116–117,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae156

編集者へ
治療中のコロナウイルス疾患2019（COVID-19）患者におけるモルヌピラビルの遺伝毒性および発癌性の可能性を取り上げた最近の論文を興味深く読んだ（Escobar et al.） モルヌピラビルは、ヌクレオシドアナログであるs-D-N4-ヒドロキシシチジン（NHC）を生体内で放出するプロドラッグである。 NHCはウイルスRNAゲノムに組み込まれ、"致死突然変異誘発 "によってウイルスを阻害する。 われわれの懸念は、放出されたNHCの一部が細胞分裂している組織に分布し、そこでリン酸化され、リボヌクレオチド還元酵素によって還元され、2′-デオキシ-NHC-5′-三リン酸（dNHC-TP）を形成し、それが新しく合成されたDNAに取り込まれ、点突然変異を引き起こす可能性があることである。

DeepL Translation/AEIC Trial

NHCの細胞DNAへの取り込みとその結果生じる変異原性は、細菌および哺乳動物細胞における多くのin vitro研究で報告されている。以下に述べるように、Escobarらによって提供された情報は、この懸念を緩和するものではなかった：

全体として、Escobarらの論文は答えよりも多くの疑問を投げかけているように思われる。 我々は、提示されたデータと「...データは、モルヌピラビルを服用する患者の体細胞または生殖細胞における遺伝毒性または発癌性のリスクを示さない」という考察の最終結論との間にギャップを感じる。 我々は、これらの問題に対処するための追加データを期待している。

View article

Response to reader comment on: “Comprehensive genotoxicity and carcinogenicity assessment of molnupiravir” FREE

Patricia A Escobar and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 1, March 2025, Pages 118–119,
https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae157

編集者へ

Frederickらはその書簡の中で、我々の結果と矛盾し、国際的に受け入れられている試験デザインおよび基礎的な科学的原則と相反するいくつかの点を指摘している。 複数のin vivoモデルを用いた我々の厳密な評価により、モルヌピラビルは変異原性または発癌性のリスクをもたらさないことが実証された。

dNHC-TP形成の可能性を決定するための努力は、dNHCの真正標準物質で最適化された液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析（LC-HRMS）アッセイを利用した。 in vitro（標準ADME細胞型）およびin vivo試料は、dNHC-ヌクレオチドがdNHCに変換されるように安定化されておらず、dNHCは検出されなかった。

DeepL Translation/AEIC Trial

生体内では、デオキシリボヌクレオチドに変換する潜在的基質であるNHC二リン酸（NHC-DP）は、天然のピリミジンと同様に、NHC-TPに対して低い比率で存在する。 したがって、NHC-TPと同様に、ラットの遺伝毒性試験におけるNHC-DPのピーク暴露は、試験用量と試験期間からすると、ヒトで処理した場合よりも約19倍高く、約5倍長くなり、十分な試験が行われたことになる。

適切なin vivo生理学的条件下で、組織中の低細胞内濃度のdNHC-TPを検出することは困難であるため、代わりに血漿と尿中のdNHCの証拠を探した。 ヌクレオシド（修飾ヌクレオシドを含む）は血漿中に再分布し、NHCやデオキシシチジンなど尿中に濃縮されるものもあるので、これは適切である（Berryら、1963）。 ラットに[14C]モルヌピラビルを投与すると、[14C]NHCは細胞内酵素によって[14C]シチジンと[14C]ウリジンに代謝された。 これらのヌクレオシドは主に3リン酸として細胞内に存在するが、[14C]シチジンと[14C]ウリジンは血漿中放射能の大部分を占めた。 さらに、[14C]シチジンと[14C]NHCは尿中に観察されたが、[14C]dNHCは血漿中および尿中には検出されなかった。 より感度の高いLC-HRMS測定法を用いても、dNHCはラットとヒトの血漿と尿サンプルからは検出されなかった。

View article

Front Matter Table of Contents

All issues

DeepL Translation for EIC Trial