

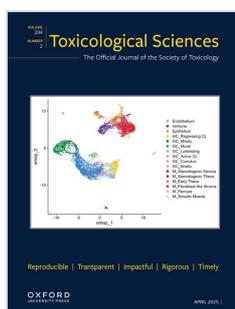
NEW. we have upgraded our email alerts. You can sign up using the 'Email alerts' panel available on most pages, or in your Oxford Academic personal account, where you can also manage any existing alerts.

Browse issues

Year

Issue

[Browse by volume](#)



Volume 204, Issue 2

April 2025

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 204, Issue 2, April 2025

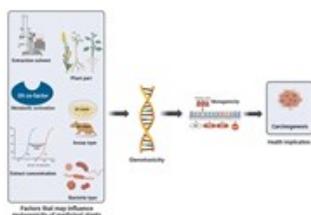
IN-DEPTH REVIEW

A perspective review on factors that influence mutagenicity in medicinal plants and their health implications 

Victoria Fasiku and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 121–142,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf004>



Text

Graphical

薬用植物とは、数十年前から医療に関連性を見出してきた天然資源からの産物である。薬用植物には生物活性化合物が豊富に含まれているため、世界的にさまざまな病気の治療に広く利用されている。薬用植物は、現在さまざまな病気の治療に使用されている現代的な医薬品の合成に使用されているものがほとんどであるため、医療業界に希望をもたらしてきた。しかし、薬用植物の変異原性に関しては、依然として懸念がある。長年にわたり、研究者たちは世界の様々な地域で見られるいくつかの薬用植物の変異原性を調査することを目的とした様々な研究に着手してきた。本総説では、植物の変異原性に影響を及ぼす可能性のある因子と、世界中のいくつかの薬用植物の*in vitro*および*in vivo*変異原性研究の結果について論じた。さらに、この総説では、変異原性の薬用植物が健康に及ぼす潜在的な影響と、薬用植物の変異原性を緩和するために使用できる安全対策について考察している。そのために、PubMed Scopus Web of Science®の各データベースで、薬用植物と変異原性について報告した論文を検索した。その結果、いくつかの薬用植物の変異原性について報告している論文がいくつかあったが、大半の論文は薬用植物の変異原性について報告していなかった。これらの研究から得られた知見は、薬用植物が病気の治療に有望であり、臨床的に適切であることを示唆している。しかし、これらの報告は、限られた*in vivo*研究が実施されただけで、本総説で取り上げた植物の臨床安全性報告がないため、ヒトへの使用の安全性を決定するためには、さらなる検証が必要である。

[View article](#)

RESEARCH ARTICLES

CLINICAL AND TRANSLATIONAL TOXICOLOGY

TAK-994 mechanistic investigation into drug-induced liver injury

Tadahiro Shinozawa and others

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf003>

臨床試験における薬剤性肝障害（DILI）の頻度は、ヒト肝毒性モデルの進歩や前臨床試験における肝障害の減少の改善にもかかわらず、薬剤開発者にとって依然として課題である。経口オレキシン受容体2作動薬であるTAK-994は、重篤な肝障害の発現により臨床第2相試験から中止された。本試験では、肝細胞培養系を用い、細胞毒性、ミトコンドリア毒性、薬物トランスporter蛋白質への影響、共有結合について検討した。ラットおよび非ヒト霊長類の安全性試験では肝障害は認められなかったが、臨床試験中に開始されたマウス試験では、臨床用量でチトクロームP450誘導に伴う肝単細胞壊死が認められた。肝細胞培養実験では、細胞毒性（ $>100 \times C_{max}/IC_{50}$ ）、ミトコンドリア毒性（ $>100 \times C_{max}/IC_{50}$ ）、胆汁酸塩排出ポンプ阻害（ $>20 \times C_{ss}$ 、 avg/IC_{50} ）など、内因性DILIの既知の機序に対して広いマージンがあることが明らかになった。TAK-994の肝代謝に伴う共有結合の可能性が、特異的なDILIおよび遅発性臨床毒性と一致することが明らかになった。特発性DILIを前臨床的に検出することは困難であるが、1日の総投与量を減らし、共有結合を減少させることにより、共有結合体への負担を軽減し、ひいては特発性DILIの臨床的発生率を減少させることができる。

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

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

Quantifying liver-toxic responses from dose-dependent chemical exposures using a rat genome-scale metabolic model [Get access](#)

Venkat R Pannala and others

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf005>

肝臓は外因性化学物質のクリアランスに重要な役割を果たしているため、化学物質による毒性の影響を受けやすい。化学物質の肝毒性の可能性を評価するために、動物実験が日常的に用いられている。大規模なハイスループットシーケンスデータは、化学物質曝露によって影響を受ける遺伝子を示すことができるが、これらの変化を解釈するためには、システムレベルのアプローチが必要である。この目的のために、我々は、大規模トランスクリプトミクスデータを統合する最新のラットゲノム・スケール代謝モデルを開発し、化学構造の類似性に基づくToxProfiler[®]ルールを利用して、毒性のメカニズムを理解するために特定の毒性標的に結合する化学物質を同定した。我々は、ラットを異なる非毒性化学物質と肝毒性化学物質に濃度を上昇させながら曝露した5日間のin vivo試験から得られたハイスループット・トランスクリプトミクス・データを用い、非毒性化学物質曝露と肝毒性化学物質曝露の間で肝臓代謝がどのように異なって変化するかを調べた。解析の結果、毒性ターゲット解析によって同定された遺伝子と代謝モデルにマッピングされた遺伝子は、それぞれ異なる遺伝子発現パターンを示し、非毒性化学物質と比較して肝毒性化学物質では、その大部分がアップレギュレーションを示した。同様に、代謝遺伝子をパスウェイレベルでマッピングしたところ、炭水化物、アミノ酸、脂質の代謝経路のうち、肝毒性化学物質によって有意に発現が上昇する経路がいくつか同定された。さらに、遺伝子発現データをラットの代謝モデルとシステムレベルで統合することにより、肝毒性化学物質と非毒性化学物質によって系統的に上昇または抑制されたこれらの経路の代謝物を区別することができた。このように、我々の複合的アプローチを用いることで、肝毒性反応を非毒性化学物質と明確に区別する潜在的な遺伝子シグネチャーのセットを同定することができ、毒性物質曝露と系統的に関連する潜在的な代謝経路と代謝物を同定することができた。

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

DEVELOPMENTAL AND REPRODUCTIVE TOXICOLOGY

EDITOR'S CHOICE

Single-cell RNA-seq reveals that granulosa cells are a target of phthalate toxicity in the ovary [Get access](#)

Erik Mattson and Genoa R Warner

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 169–180,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf001>

フタル酸エステル類は内分泌攪乱化学物質として知られ、消費者製品に広く使用されている卵巣毒である。フタル酸エステルは複数のエンドポイントにおいて卵巣毒性を示し、正常な卵巣機能を担う遺伝子の転写を変化させることが示されている。しかし、フタル酸エステルが卵巣に作用する分子メカニズムはよくわかっていない。本研究では、フタル酸エステルは卵胞内の顆粒膜細胞を特異的に標的とするという仮説を立てた。我々の仮説を検証するために、ビヒクルまたは $10 \mu\text{g/ml}$ のフタル酸エステル代謝物混合物存在下で、96時間マウス肛門卵胞全体を培養した。培養期間終了後、卵胞を単細胞懸濁液に解離し、単細胞RNA配列決定を行った。発表された研究によるマーカーを用いて細胞型クラスターを同定し、その最大のもは顆粒膜細胞とテカ/ストロマ細胞であった。さらに、顆粒膜細胞、テカ細胞、間質細胞の亜集団を同定し、フタル酸塩処理とコントロールの間で発現が異なる遺伝子を解析した。顆粒膜細胞、特に壁性顆粒膜細胞が最も発現差のある遺伝子を有していた。顆粒膜細胞クラスター全体から得られた発現差遺伝子のパスウェイ解析から、細胞周期と有糸分裂の破綻が明らかになったが、壁側顆粒膜細胞サブクラスターのパスウェイ解析からは、翻訳、リボソーム、小胞体に関連する用語が同定された。

我々の発見は、フタル酸エステルが細胞種に及ぼす広範な影響と、細胞サブタイプに及ぼす特異的影響の両方を示唆しており、フタル酸エステルの毒性の複雑さを強調するとともに、バルクシーケンスが脆弱な細胞種への影響をいかに覆い隠してしまうかを浮き彫りにしている。

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

EMERGING TECHNOLOGIES, METHODS, AND MODELS

Comparative analysis of Caco-2 cells and human jejunal and duodenal enteroid-derived cells in gel- and membrane-based barrier models of intestinal permeability [Get access](#)

Haley L Moyer and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 181–197,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf011>

腸管吸収はトキシコキネティクス重要なパラメータである。大腸癌細胞株Caco-2は、ヒトの薬物吸収を推定するために最も使用されているin vitroモデルであるが、他の腸管セグメントを代表するモデルも利用可能である。我々は、3種類のヒト腸管細胞の形態、組織特異的マーカー、および機能性を特徴付けた：Caco-2 空腸 (J2) および十二指腸 (D109) の初代ヒト腸管由来細胞を、OrganoPlate 3レーン40マイクロフィジオロジーシステム (MPS) または静的24ウェルトランスウェルで培養したときの形態、組織特異的マーカーおよび機能性を評価した。いずれの条件でも、J2とD109はドーム状の構造を形成し、Caco-2は均一な単層を形成した。MPSでは、Caco-2のみが細管を形成した。トランスウェル上で増殖した細胞はより厚い単層を形成した。全ての細胞と条件でZO-1 (タイトジャンクション) の発現が見られた。極性マーカーであるEzrinとVillinは、MPSではJ2とD109で最も高く、MucinはJ2で最も高い発現が観察された。しかし、J2とD109は、MPSではバリアー性 (70 kDa TRITCデキストラン) に乏しかったが、トランスウェルでは強固なバリアーが記録された。カフェイン、インドメタシン、プロプラノロールを用いてバリアー性を低減できるかどうかを決定した。

MPSのゲルレーンが遮断物として機能し、細胞がなくても通過したのはごく一部であった。透過率比は、確率的コンパートメント吸収モデルのパラメータ化に使用され、*in vitro*データが不確実性を低減できるかどうかを決定した。吸収される割合の最も正確な予測は、Caco-2からのトランスウェル由来のデータと、実験的に得られたセグメント特異的吸収比を組み合わせることで達成された。この研究の成果として、MPSで培養した腸管由来細胞は最も生理的な形態を示すが、このMPSにおける薬物透過性の研究は困難であることが示された。

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

MOLECULAR, BIOCHEMICAL, AND SYSTEMS TOXICOLOGY

Bioactivity of the ubiquitous tire preservative 6PPD and degradant, 6PPD-quinone in fish- and mammalian-based assays [Get access](#)

Mark D Jankowski and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 198–217,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf008>

6PPD-キノン (N-(1,3ジメチルブチル)-N'-フェニル-pフェニレンジアミンキノン) は、抗オゾン剤6PPD (N-(1,3ジメチルブチル)-N'-フェニル-pフェニレンジアミン) の変換産物であり、ギンザケ (*Oncorhynchus kisutch*) の産卵前死亡の原因物質である可能性が高い。雨水流出により6PPDキノンが淡水河川に輸送され、実験室で暴露されたギンザケでは神経行動学的、呼吸困難、急速な死亡に至るが、実験室で試験された多くの種では死亡を引き起こさない。このように危険性が確認され、環境暴露の可能性があることから、米国環境保護庁のハイスループット試験法を用いて、ギンザケで観察された6PPDと6PPDキノンとの間の大きな力価の差を検出し、懸念される生物活性をスクリーニングする能力を評価した。

アッセイには、ファットヘッドミノー (FHM) 幼魚のトランスクリプトミクス、ゼブラフィッシュ幼魚の発生・行動毒性、ニジマス鰓細胞株の表現型プロファイリング、哺乳類細胞の急性・発生神経毒性、HepG2細胞のレポーター転写因子活性などが含まれた。6PPDはアッセイ間でより一貫した生物活性を示し、発生神経毒性アッセイでは明確な活性を示した (平均50%活性濃度=0.91 μ M)。6PPDキノンは、FHMとゼブラフィッシュでは活性が低く、哺乳類細胞では最小限の神経毒性活性しか示さなかったが、RTgill-W細胞ではオルガネラの形態を変化させるのに非常に強力であった (表現型を変化させる濃度=0.024 μ Mに対し、6PPDは0.96 μ M)。RTgill-W細胞の*in vitro*での感受性は、無傷のサケほどではないかもしれないが、このアッセイは、6PPDキノンの様活性を有する化学物質を試験するための有望なアプローチである可能性がある。他のアッセイ法では、それぞれ6PPDのユニークな生物活性が同定されたが、神経行動学および発達神経毒性が最も影響を受けており、この化学物質のさらなる評価の必要性が示された。

その結果、一般的なタイヤ添加剤である6PPDは、環境変質生成物である6PPDキノンのよりも広範なアッセイにおいて生理活性があり、哺乳類では発達神経毒である可能性があること、一方、6PPDキノンはニジマス鰓細胞の細胞内表現型を変化させる上で6PPDよりもはるかに強力であることが示された。この新たな汚染物質の生物活性を調べるために、一連のハイスループットかつ高含量のバイオアッセイを適用することで、生態学的評価とヒトの健康評価の両方に役立つデータが得られた。

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

Regulatory trends of organophosphate and pyrethroid pesticides in cannabis and applications of the Comparative Toxicogenomics Database and *Caenorhabditis elegans*

Albert B Rivera and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 218–227,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf009>

有機リン酸とピレスロイド系の農薬は、大麻によく含まれる汚染物質である。大麻は連邦レベルでは非合法的なスケジュールI物質であるため、米国では大麻中の農薬曝露による健康リスクを軽減するための全国統一ガイドラインは存在しない。ここでは、大麻に含まれる有機リン酸系農薬とピレスロイド系農薬の州レベルでの規制の変化を調べた。各州レベルの管轄区域が指定するピレスロイド系農薬と有機リン酸系農薬の中央値は、2019年のゼロ農薬から、2023年にはそれぞれ4.5ピレスロイド系農薬と7有機リン酸系農薬に増加した。次に、比較トキシコゲノミクスデータベース (CTD) を用いて、ピレスロイド、有機リン酸塩、カンナビノイドとパーキンソン病の潜在的な関連性を評価した。11種類のピレスロイド、30種類の有機リン酸塩、14種類のカンナビノイドが95の遺伝子と関連し、3,237の推定およびキュレーションされた化学物質-遺伝子-表現型-疾患の四量体を形成した。全生物モデル線虫を用いた行動反発アッセイを用いて、カンナビノイドと殺虫剤がドーパミン合成を枯渇させる効果を調べた。Δ9-テトラヒドロカンナビノール (THC) およびカンナビジオール (CBD) ではなく、クロルピリホスおよびペルメトリンへの曝露は、線虫の1-ノナノール反発行動に対して用量依存的な効果をもたらし、ドーパミン神経毒性を示した ($P < 0.01$)。クロルピリホスの用量依存的な作用は、Δ9-THCとCBDの存在下で異なっている ($P < 0.001$)。概念実証として、本研究は、線虫やCTDのような新しいアプローチ方法論を用いて、化学物質クラス別の大麻のさらなる試験や農薬規制に情報を提供する方法を実証した。

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

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

Transcriptomic analysis in liver spheroids identifies a dog-specific mechanism of hepatotoxicity for amcenestrant Get access

Piyush Bajaj and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 228–241,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf012>

治療薬は時として、非臨床種で副作用を引き起こし、それがヒトを含む他の生物種には反映されないことがある。選択的エストロゲン受容体分解薬（アムセネストラント）の前臨床開発において、イヌでは観察されたがラットでは観察されなかった胆汁うっ滞性肝障害のヒトにおける関連性を理解するために、種特異的（ラット、イヌ、ヒト）*in vitro*肝スフェロイドが用いられた。アムセネストラントは、3種すべての肝臓スフェロイドで同等の細胞毒性を示したが、そのM5代謝物（RA15400562）は、7日間の投与でイヌに優先的な細胞毒性を示した。肝臓スフェロイドから作成した全ゲノム転写プロファイルでは、アムセネストラントとそのM5代謝物の投与後、イヌでは胆汁酸合成と輸送に関連する遺伝子のダウンレギュレーションが認められ、強いファルネソイドX受容体（FXR）拮抗作用が示唆されたが、ラットとヒトでは認められなかった。ヒトのスフェロイドでは、プレグナンX受容体（PXR）アゴニズムを示す解毒酵素遺伝子のアップレギュレーションがアムセネストラント投与後に観察されたが、イヌではこれらの遺伝子はダウンレギュレーションされた。M5代謝物は、ラットとヒトの両方でPXRアゴニズムを示す遺伝子調節異常を示し、イヌではアンタゴニズムを示した。アムセネストラントを用いた3ヵ月間のイヌ毒性試験から得られた肝臓サンプルの分析では、

PXRとFXRに関連するいくつかの遺伝子のダウンレギュレーションが認められ、*in vitro*の結果を裏付けている。これらの結果は、イヌはFXRの種特異的な拮抗作用により、アムセネストラント投与後に胆汁分泌性肝毒性に特異的に罹患しやすいという仮説を支持するものであり、毒性の機序や可能性のある種差を調べるための*in vitro*肝スフェロイドの価値を強調するものである。

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

REGULATORY SCIENCE, RISK ASSESSMENT, AND DECISION MAKING

EDITOR'S CHOICE

Examining risk assessment implications of genetic and dose-dependent dynamics of lead exposure in breastfeeding using the collaborative cross mouse population [Get access](#)

Danila Cuomo and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 242–250,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf010>

母乳育児には、十分に文書化された利点があるが、乳幼児に鉛（Pb）曝露を不注意にもたらす可能性がある。母乳で育てられた乳児の鉛曝露リスクに関するデータはほとんど存在せず、特に鉛曝露による悪影響に対する子どもの感受性が高いことを考慮すると、リスク軽減のための戦略が必要である。母乳育児が子供の血中鉛濃度（BLL）に及ぼす潜在的影響を調査するため、母乳育児中の低線量と高線量に曝露されたマウスとその子供だけでなく、非産卵期と産卵期のマウスにおけるBLLの母集団変動を定量化した。14の異なる共同交配（CC）マウス系統の雌マウスを、異なるCC系統の種雄マウスと交配させ、14のF1雑種を作出した。その後、ダムは出産当日から4週間にわたり、低用量（100ppm）または高用量（1,000ppm）のPbを自由摂取の飲料水を通して投与され、その後、授乳を通じて子供が曝露された。

遺伝的背景がばらつきの主要な要因として浮上し、低線量および高線量のPbに暴露されたCCダムとF1ハイブリッドの両方で、系統間のかんりのばらつきが観察された。重要なことは、CCダム間のBLLのばらつきの程度が、規制基準の設定に利用されている既定のばらつき推定値（幾何学的SD = 1.6）を超えていたことである。これらの知見は、リスク評価において集団のばらつきを統合することの重要性を強調するものである。最終的に、本研究は、母乳育児によるPb曝露と乳児の健康への潜在的な影響に関する公衆衛生の意思決定プロセスの指針となる重要な知見を提供するものである。

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

LETTERS TO EDITOR

Acetaminophen should be a critical reference hepatotoxin for evaluating human-relevant in vitro models FREE

Hartmut Jaeschke and Anup Ramachandran

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 251–252,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae163>

我々は、Livotiら（2025年）による最近のResearch Briefを興味深く読んだが、そこでは著者らがヒトin vitro系を校正するための基準肝毒素としてのアセトアミノフェン（APAP）の有用性に疑問を呈している。著者らは、培養ヒトまたはげっ歯類の肝細胞における細胞死の誘導には10mM以上のAPAP濃度が必要であり、これは患者の肝毒性血漿レベル（1mM以下）よりもはるかに高いとしている。シミュレーション実験に基づく、10gの単回過剰投与で0.8mMのAPAPの肝毒性濃度が達成されるはずである（Livotiら、2025年）。さらに、CYP2E1を介した反応性代謝物N-アセチル-pベンゾキノニンイミン（NAPQI）の形成が関与するin vivoの毒性機序は、細胞培養での高用量には当てはまらない（Livotiら、2025年）。

ヒトとマウスの初代肝細胞を用いたin vitro実験、ラットとマウスを用いたin vivo実験、およびAPAP過剰投与患者におけるバイオマーカーの評価を数多く行った結果、我々は著者らのコメントと結論に強く同意できない。

[View article](#)

Response to “Acetaminophen should be a critical reference hepatotoxin for evaluating human-relevant in vitro models” FREE

Lucia A Livoti and others

Toxicological Sciences, Volume 204, Issue 2, April 2025, Pages 253–254,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae164>

JaeschkeとRamachandran(2025)は、我々の最近の研究に関心を持っていただいたことに感謝する。典型的な培養条件を用いて、マウス、ラット、ヒトの初代肝細胞におけるアセトアミノフェン (APAP) 毒性が、in vivoとは対照的に、反応性代謝物の形成とは無関係であることを証明した (Livotiら、2025)。我々は、チトクロームP450 (CYP450) 阻害剤1-アミノベンゾトリアゾール (ABT) が、3種すべての細胞においてN-アセチル-pベンゾキノニンイミンの形成を阻害するが、in vitroにおけるAPAP毒性の濃度反応曲線には本質的に影響を与えないことを証明した (Livotiら、2025)。これは、in vivoでAPAPによる肝障害を完全に予防するABTの能力とは対照的である (Forootanら 2017)。今回の報告は、原著論文で引用した、培養マウス肝細胞でABTを用いた先行研究 (Miyakawa et al.

今回の知見から、in vitroヒト肝臓モデルの毒性学的妥当性を評価する際に、APAPを単独で使用することに注意を促したが、臨床および研究の両局面において、APAPが依然として非常に重要な肝毒素であることは間違いない。実際、意図的または非意図的なAPAPの過剰投与は、多くの国で急性肝不全の主な原因となっている (Lee 2013)。治療量のAPAPを摂取した後の肝障害も報告されており (Watkins et al. 2006; Louvet et al.

worldwide.

[View article](#)



[Front Matter](#)



[Table of Contents](#)

[All issues](#)

DeepL Translation / AEIC Trial