

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 1 January

Original Article

[Effect of layered application on the skin permeation of a cosmetic active component, rhododendrol](#)

Florencio Villester Arce, Narumi Asano, Keita Yamashita, Ayaka Oda, Ta ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 1-11

Original	Google Translation
<p>Cosmetics containing rhododendrol (RD) were voluntarily recalled after incidents of leukoderma related to their use. Users reported using up to five different RD-containing products by layered application. In this study, we investigated the effects of layered application, formulations, and their components on the skin permeation of cosmetics containing RD. Experiments were designed to simulate actual in-use conditions, such as varying application volumes, physical mixing of formulations, sequence of cosmetics application and time interval between applications, to establish their effect on the skin permeation of RD. Milk and lotion RD-containing cosmetics (2%), 1% aqueous RD, and preparations of formulation components were applied as the first or second layers as finite doses of 10 or 20 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$. Permeation experiments were performed through excised porcine ear skin using Franz diffusion cells with an effective diffusion</p>	<p>ロドデンドロール (RD) を含む化粧品は、その使用に関連した白皮症の事件後に自主的に回収されました。ユーザーは、階層化されたアプリケーションごとに最大 5 つの異なる RD を含む製品を使用していると報告しました。この研究では、RD を含む化粧品の皮膚浸透に対する層状のアプリケーション、製剤、およびそれらのコンポーネントの影響を調査しました。実験は、RD の皮膚浸透に対する効果を確認するために、さまざまな塗布量、製剤の物理的混合、化粧品塗布の順序および塗布間の時間間隔など、実際の使用状態をシミュレートするように設計されました。牛乳およびローションの RD 含有化粧品 (2%)、1% の水性 RD、および製剤成分の調製物を、10 または 20 $\mu\text{L} / \text{cm}^2$ の有限用量として第 1 または第 2 層として塗布しました。有効な拡散面積 1.77 cm^2 のフランツ拡散セルを使用して、切除したブタの耳の皮膚を通して透過実験を実施しました。層状塗布により塗布された化粧品は、同じ塗布量であるにも関わらず、単一の塗布と比較して RD の皮膚浸透が低いことを示した。高い初期容量 (0 または 5 秒で 20 μL) では、RD の透過性の有意</p>

Google translation/AEIC trial

<p>area of 1.77 cm². Cosmetics applied by layered application exhibited lower skin permeation of RD compared with a single application despite having the same application dose. High initial volume (20 μL at 0 or 5 sec) did not exhibit any significant reduction in the permeation of RD. Formulations and their components caused varying reductions in RD permeation, probably due to changes in thermodynamic activity of the active component. Layered application, formulation components, application volume, time interval and sequence of application had significant influences on the skin permeation of the active component. Moreover, this study established a method of investigating the influence of formulations and their components on the skin permeation of actives after layered application.</p>	<p>な減少は見られませんでした。製剤とその成分は、おそらく活性成分の熱力学的活性の変化に起因して、RD透過のさまざまな低下を引き起こしました。層状のアプリケーション、製剤コンポーネント、アプリケーションボリューム、時間間隔、およびアプリケーションのシーケンスは、アクティブコンポーネントの皮膚浸透に大きな影響を与えました。さらに、この研究は、層状塗布後の活性物質の皮膚浸透に対する製剤およびその成分の影響を調査する方法を確立しました。</p>
--	--

Original Article

[Sensitivity of KeratinoSens™ and h-CLAT for detecting minute amounts of sensitizers to evaluate botanical extract](#)

Taku Nishijo, Masaaki Miyazawa, Kazutoshi Saito, Yuki Otsubo, Hideyuki ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 13-21

Original	Google translation
Cosmetic ingredients are often complex mixtures from natural sources such as botanical extracts that might contain	成分は、植物抽出物などの自然源からの複雑な混合物である場合が多く、感作性の可能性がある微量の成分を含む場合があります

Google translation/AEIC trial

minute amounts of constituents with sensitizing potential. The sensitivity of *in vitro* skin sensitization test methods such as KeratinoSens™ and h-CLAT for the detection of minute amounts of sensitizer in mixtures remains unclear. In this study, we assessed the detection sensitivity of the binary test battery comprising KeratinoSens™ and h-CLAT for minute amounts of sensitizers by comparing the LLNA EC3 (estimated concentration of a substance expected to produce a stimulation index of 3) values to the minimum detection concentrations (MDCs) exceeding the positive criteria for each of the two *in vitro* test methods. 146 sensitizers with both sets of *in vitro* data and LLNA data were used. MDC values for KeratinoSens™ and h-CLAT were calculated from exposure concentrations exceeding positive criteria for each *in vitro* test method (EC1.5 and minimum induction thresholds, respectively). The dilution rate used to expose culture medium was also considered. For 86% of analyzed sensitizers, the *in vitro* test methods showed MDC values lower than LLNA EC3 values, suggesting that the binary test battery with KeratinoSens™ and h-CLAT have greater sensitivity for detection of minute amounts of sensitizer than LLNA. These results suggest the high applicability of KeratinoSens™ and h-

す。混合物中の微量の増感剤を検出するための KeratinoSens™ や h-CLAT などの *in vitro* 皮膚感作性試験法の感度は不明のままです。この研究では、LLNA EC3 (刺激指数 3 を生成すると予想される物質の推定濃度) の値を最小検出値と比較することにより、KeratinoSens™ と h-CLAT を含むバイナリテストバッテリーの検出感度を微量の感作物質について評価しました 2 つの *in vitro* 試験方法のそれぞれの肯定的な基準を超える濃度 (MDC)。 *In vitro* データと LLNA データの両方のセットを持つ 146 の感作物質が使用されました。

KeratinoSens™ および h-CLAT の MDC 値は、各 *in vitro* 試験法の陽性基準 (それぞれ EC1.5 および最小誘導閾値) を超える暴露濃度から計算されました。培地をさらすために使用される希釈率も考慮されました。分析された増感剤の 86% について、*in vitro* 試験法は LLNA EC3 値よりも低い MDC 値を示し、KeratinoSens™ および h-CLAT を含むバイナリテストバッテリーは、LLNA よりも微量の増感剤を検出する感度が高いことを示唆しています。これらの結果は、植物抽出物中に存在する皮膚感作性成分を検出するための

KeratinoSens™ および h-CLAT の高い適用性を示唆しています。

Google translation/AEIC trial

CLAT for detecting skin sensitizing constituents present in botanical extract.	
--	--

Original Article

[The dermal sensitization threshold \(DST\) approach for mixtures evaluated as negative in *in vitro* test methods: mixture DST](#)

Taku Nishijo, Masaaki Miyazawa, Kazutoshi Saito, Yuki Otsubo, Hideyuki ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 23-34

Original	Google translation
<p>Cosmetic ingredients often comprise complex mixtures, such as botanical extracts, which may contain skin sensitizing constituents. In our previous study for the sensitivity of the evaluations of skin sensitizing constituents in mixtures using the binary <i>in vitro</i> test battery with KeratinoSens™ and h-CLAT, some sensitizers showed higher detection limits in <i>in vitro</i> test methods than in murine local lymph node assays (LLNA). Thus, to minimize the uncertainty associated with decreased sensitivity for these sensitizers, a risk assessment strategy was developed for mixtures with negative results from the binary test battery. Assuming that the no expected sensitization induction level of mixtures (mixture NESIL) can be derived for mixtures with negative <i>in vitro</i> test results, we assessed 146 sensitizers with <i>in vitro</i> and LLNA data</p>	<p>美容成分は、植物抽出物などの複雑な混合物を含むことが多く、皮膚感作性成分が含まれる場合があります。 KeratinoSens™ および h-CLAT のバイナリ <i>in vitro</i> テストバッテリーを使用した混合物の皮膚感作性成分の評価の感度に関する以前の研究では、一部の増感剤は、マウスのローカルリンパ節アッセイ (LLNA)。したがって、これらの増感剤の感度低下に伴う不確実性を最小限に抑えるために、バイナリテストバッテリーの結果が陰性である混合物に対するリスク評価戦略が開発されました。予期しない混合物の感作誘発レベル (混合物 NESIL) は、<i>in vitro</i> 試験結果が陰性の混合物から導き出せると仮定し、混合物中の不確定成分の仮定に従って、<i>in vitro</i> および LLNA データで 146 の増感剤を評価しました。最後に、混合 NESIL の 95 パーセント確率を計算し、6010µg/cm² の <i>in vitro</i> 試験結果が陰性である混合物 (混合 DST) の皮膚感作閾値を導き出しました。実現可能性調査により、このアプローチは化粧品業界の製品のリスク評価に実用的で</p>

Google translation/AEIC trial

according to the assumption of indeterminate constituents in mixtures. Finally, we calculated 95th percentile probabilities of mixture NESILs and derived dermal sensitization thresholds for mixtures (mixture DST) with negative <i>in vitro</i> test results of 6010 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Feasibility studies indicated that this approach was practical for risk assessments of products in the cosmetic industry. This approach would be a novel risk assessment strategy for incorporating the DST approach and information from <i>in vitro</i> test methods.	あることが示されました。このアプローチは、DST アプローチと <i>in vitro</i> 試験法からの情報を取り入れるための新しいリスク評価戦略です。
---	--

Original Article

[Dermal exposure to nano-TiO₂ induced cardiovascular toxicity through oxidative stress, inflammation and apoptosis](#)

Qian Zhang, Zhimin Liu, Junting Du, Wei Qin, Manman Lu, Haiyan Cui, Xi ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 35-45

Original	Google translation
Due to its excellent properties such as ultraviolet obscuration, chemical stability and small particle size, nano-titanium dioxide (nano-TiO ₂) is widely used, particularly in sunblock products. The skin is therefore a chief route for exposure. Studies have found that oral or respiratory exposure to nano-TiO ₂ has an adverse impact on the cardiovascular system. The relationship	紫外線遮蔽、化学的安定性、小さな粒子サイズなどの優れた特性に加えて、特に二酸化チタン (ナノ TiO ₂) は日焼け止め製品で広く使用されています。したがって、皮膚は暴露の主な経路です。研究では、ナノ TiO ₂ への経口または呼吸暴露が心血管系に悪影響を及ぼすことがわかっています。ナノ TiO ₂ への皮膚暴露と心血管系毒性、特に原因メカニズムとの関係は不明のままです。この研究では、Balb / c マウスを使

Google translation/AEIC trial

between dermal exposure to nano-TiO₂ and cardiovascular system toxicity, particularly the causative mechanisms, remain unclear. In this study, we used Balb/c mice to evaluate cardiovascular toxicity from nano-TiO₂ dermal exposure, and the underlying mechanisms associated with the human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were explored. Our results showed that nano-TiO₂ treatment resulted in an obvious increase in reactive oxygen species and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, indicating the appearance of oxidative stress. Moreover, the levels of inflammatory biomarkers, such as immunoglobulin E, soluble intercellular adhesion molecule-1, interleukin-8, and hypersensitive C-reactive protein, also increased. Exposing HUVECs to nano-TiO₂ led to a decline in cell vitality, and an increase in caspase-3 levels, suggesting that nano-TiO₂ exposure caused cytotoxicity and even cell apoptosis. Interestingly, neutralizing oxidative stress by administering Vitamin E was shown to reduce the inflammatory response and cytotoxicity. Our findings suggest that nano-TiO₂ can injure the cardiovascular system via dermal exposure, and does this via oxidative stress-induced inflammation and cytotoxicity. Vitamin E treatment may be a strategy to mitigate the damage.

用してナノ TiO₂ 皮膚暴露による心血管毒性を評価し、ヒト臍静脈内皮細胞 (HUVEC) に関連する根本的なメカニズムを調査しました。その結果、ナノ TiO₂ 処理により、活性酸素種と 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンが明らかに増加し、酸化ストレスの出現が示されました。さらに、免疫グロブリン E、可溶性細胞間接着分子-1、インターロイキン-8、過敏性 C 反応性タンパク質などの炎症性バイオマーカーのレベルも増加しました。HUVEC をナノ TiO₂ にさらすと、細胞の活力が低下し、カスパーゼ 3 レベルが増加したため、ナノ TiO₂ の曝露によって細胞毒性や細胞アポトーシスさえ引き起こされたことが示唆されました。興味深いことに、ビタミン E を投与することにより酸化ストレスを中和すると、炎症反応と細胞毒性が低下することが示されました。私たちの調査結果は、ナノ TiO₂ が皮膚暴露を介して心血管系を損傷する可能性があり、酸化ストレス誘発炎症と細胞毒性を介してこれを行うことを示唆しています。ビタミン E 治療は、損傷を軽減する戦略かもしれません。

Google translation/AEIC trial

Original Article

[Galectin-3 regulates chemotherapy sensitivity in epithelial ovarian carcinoma via regulating mitochondrial function](#)

Dawei Wang, Dong You, Lei Li

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 47–56

Original	Google translation
<p>Galectin-3 (Gal-3) is a multifunctional carbohydrate-binding protein associated with cell migration, cell proliferation, cell adhesion, and cell-cell interaction in tumor cells. It has been implied to be involved in the tumor progression and chemoresistance of epithelial ovarian cancer (EOC). However, it is unclear whether the Gal-3-mediated regulation on the EOC chemosensitivity is associated with hypoxia or mitochondrial dysfunction. In the present study, we examined the regulation by Gal-3 overexpression on cisplatin-sensitivity or cisplatin-resistance in EOC cells <i>in vitro</i>. We manipulated Gal-3 via plasmid transfection and RNA interference in the cisplatin-resistant EOC cells, and re-evaluated the sensitivity of the cisplatin-resistant EOC cells to cisplatin, with CCK-8 assay, colony forming assay, apoptosis analysis and mitochondrial function examination. Results demonstrated that galectin-3</p>	<p>ctin-3 (Gal-3) は、腫瘍細胞の細胞移動、細胞増殖、細胞接着、および細胞間相互作用に関連する多機能炭水化物結合タンパク質です。上皮性卵巣癌 (EOC) の腫瘍の進行と化学療法抵抗性に関与することが示唆されています。ただし、EOC 化学感受性の Gal 3 を介した調節が低酸素またはミトコンドリア機能障害に関連するかどうかは不明です。本研究では、<i>in vitro</i> で EOC 細胞のシスプラチン感受性またはシスプラチン耐性に対する Gal-3 過剰発現による調節を調べた。シスプラチン耐性 EOC 細胞でのプラスミドトランスフェクションと RNA 干渉を介して Gal-3 を操作し、CCK-8 アッセイ、コロニー形成アッセイ、アポトーシス分析、およびミトコンドリア機能を使用して、シスプラチンに対するシスプラチン耐性 EOC 細胞の感度を再評価しました。結果は、ガレクチン-3 の過剰発現が EOC OVCAR-3 細胞クローンのシスプラチン感受性をダウンレギュレートし、シスプラチン処理 OVCAR-3 細胞の増殖を増加させアポトーシスを減少させることを実証しました。一方、Gal-3 特異的 siRNA トランスフェクションによる Gal-3 ノック</p>

Google translation/AEIC trial

overexpression downregulated the cisplatin sensitivity in EOC OVCAR-3 cell clone, resulting in an upregulated growth and a reduced apoptosis in the cisplatin-treated OVCAR-3 cells. On the other hand, the Gal-3 knockdown with Gal-3-specific siRNA transfection aggravated cisplatin-induced apoptosis in OVCAR-3 cells. In conclusion, Galectin-3 reduces the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin via regulating cisplatin-induced mitochondrial dysfunction. Galectin-3 knockdown inhibits the chemo-resistance of EOC cells. It implies that Galectin-3 might be a potential target to overcome the chemo-resistance in EOC cells.

ダウンは、OVCAR-3 細胞のシスプラチン誘導アポトーシスを悪化させました。結論として、ガレクチン-3 は、シスプラチン誘発性ミトコンドリア機能障害の調節を介して、シスプラチンに対する卵巣癌細胞の感受性を低下させます。ガレクチン-3 ノックダウンは、EOC 細胞の化学療法抵抗性を阻害します。これは、ガレクチン-3 が EOC 細胞の化学療法抵抗性を克服する潜在的な標的である可能性を示唆しています。

Original Article

[¹H NMR toxicometabolomics following cisplatin-induced nephrotoxicity in male rats](#)

Sung Ha Ryu, Jung Dae Lee, Ji Won Kim, Siwon Kim, Suhkmann Kim, Kyu-Bo ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(1): 57-71

Original	Google translation
Cisplatin (CP) is an anti-cancer drug used for treatment of solid tumors, but the major adverse effect is drug-induced nephrotoxicity. The current study aimed to determine biomarkers that might predict nephrotoxicity induced by CP using serum or urinary	ラテン (CP) は、固形腫瘍の治療に使用される抗がん剤ですが、主な副作用は薬物誘発腎毒性です。現在の研究の目的は、雄の Sprague-Dawley (S-D) ラットの血清または尿中プロトン核磁気共鳴 (1H NMR) スペクトルデータを使用して、CP によって誘発される腎毒性を予測するバイ

Google translation/AEIC trial

proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectral data in male Sprague-Dawley (S-D) rats. CP (0, 0.5 or 5 mg/kg) was intraperitoneally (i.p.) administered for single dose. Animals were sacrificed 2 days (D2) or 8 days (D8) after administration of CP in order to perform analysis of serum biochemistries and histopathologic examination. Urine samples were collected every 24 hr from pre-treatment to sacrifice. Serum and urinary ^1H NMR spectral data revealed apparent differential clustering between control and CP-treated groups as evidenced by principal component analysis (PCA) and orthogonal projections to latent structures-discriminant analysis (OPLS-DA) in global and targeted profiling. The concentrations of endogenous serum metabolites, alanine, betaine, glucose, glutamine, lactate, and leucine were significantly increased on D2. Urinary concentrations of alanine, glucose, glycine, guanidinoacetate, acetate, and lactate were significantly elevated on D2 or D8, whereas concentrations of urinary metabolites, citrate and hippurate were significantly decreased on D2 or D8. The correlation of serum and urinary ^1H NMR OPLS-DA with serum biochemistry and renal histopathologic changes suggests that ^1H NMR urinalysis may be used to reliably predict or screen CP-induced

オマーカーを決定することです。 CP (0、0.5、または 5 mg / kg) を単回投与で腹腔内 (i.p.) 投与しました。血清生化学の分析および組織病理学的検査を行うために、CP の投与後 2 日 (D2) または 8 日 (D8) に動物を屠殺した。尿サンプルは、前処理から屠殺まで 24 時間ごとに収集されました。血清および尿中 ^1H NMR スペクトルデータは、主成分分析 (PCA) およびグローバルおよびターゲットプロファイリングにおける潜在構造判別分析 (OPLS-DA) への直交投影によって証明されるように、対照群と CP 治療群の間の明らかな微分クラスタリングを明らかにしました。内因性血清代謝物、アラニン、ベタイン、グルコース、グルタミン、乳酸、およびロイシンの濃度は、D2 で有意に増加しました。アラニン、グルコース、グリシン、グアニジノ酢酸、酢酸、および乳酸の尿中濃度は D2 または D8 で有意に上昇したが、尿中代謝産物、クエン酸、および馬尿酸塩の濃度は D2 または D8 で有意に減少した。血清および尿中 ^1H NMR OPLS-DA と血清生化学および腎組織病理学的変化との相関は、 ^1H NMR 尿検査を使用して、CP 誘発腎毒性を確実に予測またはスクリーニングできることを示唆しています。データは、これらの変化した内因性代謝物が CP 誘発腎毒性の特定のバイオマーカーとして役立つ可能性があることを示唆しています。

Google translation/AEIC trial

nephrotoxicity. Data suggest that these altered endogenous metabolites might serve as specific biomarkers for CP-induced nephrotoxicity.	
--	--